

Gazyvaro<sup>®</sup> (obinutuzumab) w leczeniu I linii dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne

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

Przygotowano dla:  
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 18.10.2017 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
cezary.pruszko@mahta.pl

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
michal.jachimowicz@mahta.pl



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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

**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>9</b>
<b>Cel analizy.....</b>	<b>15</b>
<b>Metodyka.....</b>	<b>15</b>
<b>Problem zdrowotny – chłoniak grudkowy .....</b>	<b>16</b>
Populacja docelowa .....	16
Definicja .....	17
Etiologia i patogenezę .....	21
Rozpoznanie i monitorowanie .....	23
3.4.1. Diagnostyka .....	23
3.4.2. Kryteria do rozpoczęcia terapii .....	25
3.4.3. Monitorowanie przebiegu choroby i leczenia .....	26
3.4.4. Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych .....	33
Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	34
3.5.1. Obraz kliniczny, przebieg choroby i powikłania.....	34
3.5.2. Rokowanie .....	35
Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą .....	37
3.6.1. Wielkość populacji.....	37

---

---

3.6.2. Społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą.....	40
Aktualne postępowanie medyczne .....	42
3.7.1. Wytyczne kliniczne .....	42
<b>Interwencja.....</b>	<b>55</b>
Zarejestrowane wskazania .....	55
Działanie leku.....	56
Dawkowanie i sposób przyjmowania .....	57
Monitorowanie stosowania technologii .....	70
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce.....	72
Umieszczenie ocenianej technologii w schemacie terapeutycznym .....	72
Rekomendacje finansowe .....	73
4.7.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	73
4.7.2. Rekomendacje AOTMiT .....	73
<b>Komparator.....</b>	<b>82</b>
Przedstawienie technologii opcjonalnych .....	82
Uzasadnienie wyboru komparatora .....	87
Opis komparatorów .....	88
5.3.1. Rytuksymab .....	88
5.3.2. Wielolekowe schematy chemioterapii.....	93
<b>Niezaspokojone potrzeby chorych.....</b>	<b>98</b>

---

---

<b>Efekty zdrowotne.....</b>	<b>99</b>
<b>Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>101</b>
<b>Kierunki analiz .....</b>	<b>102</b>
Analiza kliniczna.....	102
Analiza ekonomiczna .....	103
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	105
<b>Załączniki .....</b>	<b>106</b>
Projekt Programu Lekowego .....	106
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ.....	109
<b>Spis tabel .....</b>	<b>110</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>112</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
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
ADL	ang. <i>activities of daily living</i> – skala oceny podstawowych czynności życiowych Katza
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
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
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
CHEM	Chemioterapia
CHOP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHVPI	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, etopozyd, prednizon i interferon-alfa
CIRS	ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i> – skumulowana skala chorób współistniejących
COMP	ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> – Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CVP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon
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

Skrót	Rozwinięcie
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EPAR	ang. <i>European public assessment report</i> – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
EQ-5D	ang. <i>Euro – Quality of Life Questionnaire</i> – Kwestionariusz Oceny Jakości Życia EuroQoL-5D
FACT-Lym	ang. <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 cyklofosamid
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
GELF	fr. <i>Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires</i> – grupa badawcza chłoniaka grudkowego
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – ocena jakości danych i klasyfikacja siły zaleceń
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
IADL	ang. <i>instrumental activities of daily living</i> – skala oceny złożonych czynności życia codziennego Lawtona-Brody'ego
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFN	Interferon
IFRT	ang. <i>involved-field radiotherapy</i> – radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych
IgE	immunoglobulina E
iNHL	ang. <i>indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i> – indolentne chłoniaki nieziarnicze
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
MCP	schemat chemioterapii zawierający mitoksantron, chlorambucyl i prednizolon
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MRD	ang. <i>minimal residual disease</i> – choroba resztkowa

Skrót	Rozwinięcie
MZ	Minister Zdrowia
MZL	ang. <i>marginal zone lymphoma</i> – chłoniak strefy brzeżnej
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> – Krajowy Instytut ds. Raka
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 niezłazniczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NOSCAN	ang. <i>North of Scotland Cancer Network</i> – organizacja zajmująca się problematyką onkologiczną w północnej Szkocji
OB	odczyn Biernackiego
OBI	Obinutuzumab
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
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
PS	ang. <i>performance status</i> – stan sprawności
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RTX	Rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SEOM	hiszp. <i>Sociedad Española de Oncología Médica</i> – Hiszpańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
s.c.	łac. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
TK	tomografia komputerowa
TNF	czynnik martwicy nowotworów
URPLWMIPIB	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 Upsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), 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* oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Gazyvaro® (OBI, obinutuzumab) stosowanego u wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego w skojarzeniu z chemioterapią (CHEM), a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne, jest określenie kierunków, zakresów i metod dla dalszych analiz.

### METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono problem zdrowotny, dokonano opisu wnioskowanej populacji 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 rekomendacje finansowe. Praktykę kliniczną w Polsce w leczeniu chorych z opisywanej populacji określono m.in. na podstawie analizy terapii finansowanych w tym wskazaniu. Na podstawie analizy wytycznych klinicznych i systemu refundacji dokonano wyboru komparatora dla wnioskowanej interwencji i opisano niezaspokojone potrzeby chorych w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych. Opisano także 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 (ang. *indolent Non-Hodgkin Lymphoma* – indolentne chłoniaki nieziarnicze). 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 choroby, nawrotu lub zgonu.

### Populacja docelowa

Populacja docelowa dla produktu leczniczego Gazyvaro® została określona na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Gazyvaro®*). Stanowią ją wcześniej nieleczeni dorośli chorzy na chłoniaka grudkowego.

Szacuje się, że do terapii obinutuzumabem może rocznie kwalifikować się co najmniej 280 chorych z populacji docelowej.

### Aktualne postępowanie medyczne

Wytyczne kliniczne wskazują, iż w ramach terapii indukującej zalecane jest zastosowanie przede wszystkim następujących terapii:

---

- ⊕ **CHOP** (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) + **RTX** (rytuksymab);
- ⊕ **BEN** (bendamustyna) + **RTX**;
- ⊕ **CVP** (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) + **RTX**.

Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie u chorego należy wdrożyć terapię podtrzymującą z zastosowaniem **RTX** (375 mg/m<sup>2</sup> co 2 miesiące, przez 2 lata lub do czasu progresji choroby).

### Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie obinutuzumab stosowany w analizowanym wskazaniu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym. Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, poddane glikoinżynierii 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 CHEM pozwala na połączenie działania terapii celowanej na antygen CD20 i chemioterapii.

### Komparator

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych oraz technologii finansowanych w Polsce ze środków publicznych w opisywanym wskazaniu, stwierdzono, iż komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanym ze środków publicznych jest RTX podawany w skojarzeniu z chemioterapią (schematy CHOP, CVP lub BEN) – leczenie indukcyjne, po którym, u chorych odpowiadających na leczenie prowadzi się leczenie podtrzymujące RTX w monoterapii. Wybór komparatora jest zgodny z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z *Wytycznymi AOTMiT*.

### Niezaspokojone potrzeby chorych

---

Chłoniak grudkowy (zwłaszcza w stopniu zaawansowanym) jest uważany za nieuleczalny, a u chorych występują okresy remisji i nawrotów choroby, a czas odpowiedzi na leczenie ulega skróceniu przy każdym kolejnym nawrocie choroby – może on wynosić nawet mniej niż 1 rok. Dlatego też w tej grupie 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.

### **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, nawrotu lub zgonu, odpowiedzi na leczenie, czasu przeżycia całkowitego, czasu do wystąpienia zdarzeń związanych z chorobą lub leczeniem, jakości życia związanej 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, nawrotu lub zgonu) 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 porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. Wyszukane zostaną także opracowania wtórne, w których ocenie została poddana opiniowana technologia medyczna. 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 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 wybranego komparatora tj. RTX, który podczas indukcji leczenia podaje się wraz z następującymi schematami chemioterapii: CHOP, CVP lub bendamustyna, a następnie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii. Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla analizowanej interwencji istnieje badanie *GALLIUM* (publikacja *Marcus 2017*). Jest to randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone z udziałem 1202 wcześniej nieleczonych chorych na FL oraz ponad 200 chorych na MZL<sup>1</sup>. Badanie to umożliwi bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (leczenie indukcyjne), a następnie w monoterapii (leczenie podtrzymujące) względem RTX w skojarzeniu z chemioterapią (leczenie indukcyjne), a następnie w monoterapii (leczenie podtrzymujące).

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), europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> ang. *marginal zone lymphoma* – chłoniak strefy brzeżnej

<sup>2</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

---

(ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*) i WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym w opisywanej populacji. 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 chemioterapią, 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.

---

---

## 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 chemioterapią (CHEM), a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym, u dorosłych chorych wcześniej nieleczonych na chłoniaka grudkowego, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne, jest określenie kierunków, zakresów i metod dla dalszych analiz (klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia).

## 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 on 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*.

## Problem zdrowotny – chłoniak grudkowy

### Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)*, produkt leczniczy Gazyvaro® (obinutuzumab) podawany w skojarzeniu z chemioterapią a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym, jest zarejestrowany w leczeniu chorych na chłoniaka grudkowego, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Gazyvaro® (OBI, obinutuzumab) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią, 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 istniejącego *Programu lekowego leczenia chłoniaków złośliwych (ICD-10<sup>3</sup> C.82, C.83)*, w ramach którego obecnie finansowany jest rytuksymab (RTX). Kryteria włączenia chorych do programu obecnie obejmują:

- ⊗ potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania;

lub

---

<sup>3</sup> ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych



---

potwierdzony histologicznie chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 (ang. *cluster of differentiation* – antygen różnicowania komórkowego) na powierzchni komórek chłoniaka;

- ⊕ wiek powyżej 18. roku życia;
- ⊕ stan ogólny według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) 0-2;
- ⊕ wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcowa (jeżeli występują);
- ⊕ dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze (jeżeli występuje).

W załączniku 10.1 przedstawiono projekt Programu lekowego dla obinutuzumabu.

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

## 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 [39].

Chłoniaki nieziarnicze stanowią niejednorodną grupę nowotworów limfoproliferacyjnych, przy czym 80-95% przypadków powstaje z komórek B, a pozostałe z komórek T [34]. Charakterystyczną cechą NHL jest klonalny rozrost komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych [39]. 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 [41].

W grupie chłoniaków nieziarniczych wyróżnia się chłoniaki o niskim stopniu złośliwości tj. powolnie wzrastające chłoniaki indolentne (iNHL – ang. *indolent Non-Hodgkin Lymphoma*

---

– indolentne chłoniaki nieziarnicze) 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 [34].

Chłoniak grudkowy (FL, ang. *follicular lymphoma*) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych [56]. U chorych na FL występuje ekspresja antygenu błonowego CD20 [13].

Według klasyfikacji WHO z 2010 roku chłoniaki nieziarnicze guzkowe (grudkowe) należą do kodu C.82 według ICD-10. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację ICD-10 dla kodu C.82 według WHO.

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja ICD-10 dla kodu C.82 według WHO**

Klasyfikacja ICD-10 dla kodu C.82
<p><u>C.82 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 [24]

Klinicznymi odmianami klasycznego FL są: chłoniak grudkowy dziecięcy, pierwotny jelitowy chłoniak grudkowy, pozawęzłowy chłoniak grudkowy oraz pierwotny chłoniak skórny z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych [41].

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 [41].

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) [41, 56]. Centrocyty i centroblasty tworzą naciek nowotworowy, a stosunek liczby centrocytów do centroblastów określa stopień złośliwości histologicznej FL [41]. W zależności od liczby centroblastów w polu widzenia wyróżnia się następujące podtypy FL: G1, G2, G3a i G3b [56].

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 [41]. Podtypy G1-G3a uznaje się za chłoniaki indolentne, zaś postać G3b jest uważana za agresywną [34]. W patomorfologicznym rozpoznaniu FL należy podać, jaki procent nacieku chłoniaka stanowi naciek o charakterze grudkowym [56].

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 [56]

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** [34]. 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 [56].

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację stopnia zaawansowania chłoniaków według skali Ann Arbor.

**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, 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 [25]

W zdecydowanej większości przypadków FL przebiega bezobjawowo, a *bulky disease* występuje rzadko, w polskiej nomenklaturze nazywana zmianami typu *bulky* lub dużą masą guza [13]. Zmiany te charakteryzują się obecnością w węzłach chłonnych guzów o określonej wielkości. Przyjmuje się, że wielkość masy węzłowej lub pozawęzłowej musi być równa bądź większa od 10 cm, aby zmianę określić mianem *bulky* [30]. Według kryteriów GELF (fr. *Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires* – grupa badawcza chłoniaka grudkowego) za zmianę typu *bulky* uważa się już guzy o wielkości  $\geq 7$  cm. Pomiaru dokonuje się w największej szerokości w pojedynczym, największym, wyczuwalnym węźle lub w każdym zajętych rejonie w przypadku ich konglomeratu i wyraża się go w centymetrach. Narzędziami diagnostycznymi są: tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, limfografia i ultrasonografia [29].

W zależności od wielkości guza, a zatem obecności lub braku zmiany typu *bulky*, podejmuje się decyzję o strategii terapeutycznej, ponieważ brak zmian typu *bulky* to czynnik predykcyjny wystąpienia klinicznej odpowiedzi na leczenie [11, 13].

**Tabela 4.**  
**Stopień zaawansowania klinicznego według Ann Arbor z modyfikacją Costwold**

Stopień zaawansowania	Definicja
I	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych
II	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony
III	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych po obu stronach przepony
IV	Rozsiane zajęcie wielu narządów pozalimfatycznych z lub bez zajęcia węzłów chłonnych
X	Masa węzłowa >10 cm
E	Zajęcie narządu pozalimfatycznego izolowane lub przez ciągłość z węzłów chłonnych
A	Brak ogólnych objawów choroby
B	Obecność objawów ogólnych choroby – utrata masy ciała >10%, gorączka, zlewne nocne poty

W modyfikacji Costwold zachowano cztery oryginalnie przyjęte stopnie zaawansowania choroby wraz z ich charakterystyką. Dodano natomiast informacje odnoszące się do prognostycznego znaczenia wystąpienia zmian typu *bulky* (odnotowane literą X w dokumentacji medycznej chorego) oraz zmienionych chorobowo obszarów (odnotowane literą E w dokumentacji medycznej chorego).

Oznaczenia literowe A i B odnoszą się, odpowiednio, do braku bądź obecności objawów choroby, których występowanie koreluje z odpowiedzią na leczenie. Określona jest również istotność obrazowych metod diagnostycznych jak tomografia komputerowa [21].

## Etiologia i patogeneza

Etiologia FL nie została dotychczas jednoznacznie określona [26, 39].

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 niektórych 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 [18].

W patogenezie chłoniaka grudkowego istotną rolę odgrywają:

- ⊗ przewlekła stymulacja antygenowa długo żyjących komórek B;
- ⊗ wtórne zmiany genetyczne;
- ⊗ interakcje pomiędzy komórkami chłoniaka a komórkami nienowotworowymi [41].

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>4</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 [34, 39, 41].

Translokacja t(14;18) jest jedyną zmianą kariotypową 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 [41].

---

<sup>4</sup> ang. *B-cell lymphoma 2* – heterogenna grupa białek, regulująca uwalnianie cytochromu c i AIF z mitochondriów

Przebieg choroby zależy także od stosunku liczby komórek chłoniaka do liczby komórek nienowotworowych. Obecność zwiększonej liczby makrofagów w preparacie histologicznym FL koreluje z krótszym przeżyciem chorych, zaś obecność limfocytów T wiąże się z dłuższym przeżyciem [41].

W Polsce przy rozpoznaniu FL mediana wieku chorych wynosi 60 lat [56]. Chłoniak ten występuje dwa razy częściej u przedstawicieli rasy białej niż pozostałych ras [41]. Nieznacznie częściej chorują kobiety niż mężczyźni (stosunek 1,7:1) [56].

## Rozpoznanie i monitorowanie

### 3..4.1. Diagnostyka

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 (zdolność pojedynczej komórki do proliferacji i tworzenia kolonii);
- uwidocznienie t(14;18) tylko przy nietypowym fenotypie w badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ lub reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, ang. *polymerase chain reaction*) [41].

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) [50].

W diagnostyce różnicowej chłoniaka grudkowego należy uwzględnić inne chłoniaki nieziarnicze z małych limfocytów B np. przewlekłą białaczkę limfocytową, chłoniaka z komórek płaszcza, śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej i chłoniaka limfoplazmocytozy [56].

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 (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*), 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 [56, 50].

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 [56].

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 8 w rozdziale 3.5). Jest to niezbędne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala określić jego skuteczność [56, 50].

### 3..4.2. Kryteria do rozpoczęcia terapii

Decyzję, czy u chorego na chłoniaka grudkowego można zastosować powszechnie używaną w indolentnych NHL strategię uważnej obserwacji (ang. *watch and wait*), czy też wymaga on włączenia leczenia, należy opierać na kryteriach opracowanych przez francuską organizację zajmującą się badaniami nad chłoniakiem grudkowym (fr. *Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires*, GELF) lub Brytyjskie Stowarzyszenie ds. Chłoniaków (BNL, ang. *British National Lymphoma*). Chorzy powinni być leczeni wówczas, gdy spełnione są kryteria GELF lub BNL. Obecność jednego z kryteriów stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii [56].

---

U chorych bezobjawowych z małą masą guza generalnie stosuje się strategię obserwacji bez leczenia, a u 5–25% chorych obserwuje się nawet samoistne regresje FL. Natomiast chorzy z zaawansowanym FL (stadium II *bulky* oraz III–IV wg Ann Arbor) powinni być leczeni wówczas, gdy spełnione są kryteria GELF [29].

Kryteria GELF i BNL przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5.**  
**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 [56]

### 3..4.3. Monitorowanie przebiegu choroby i leczenia

Skala oceny sprawności chorego wydana została przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych w 1982 roku (ECOG, ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*).

Według WHO skala ta jest nazywana skalą Zubroda lub skalą Zubroda-ECOG-WHO i umożliwia ocenę postępu choroby oraz jej wpływu na codzienne funkcjonowanie chorego. Ma ona na celu dobór odpowiedniej terapii i prognozowanie dalszego przebiegu choroby [14, 36]. Poniżej przedstawiono sześciostopniową skalę oceny stanu sprawności wraz z definicją.

**Tabela 2.**  
**Skala oceny stanu sprawności WHO/ECOG**

Stan sprawności	Definicja
0	Całkowita sprawność, zdolność wykonywania wszystkich czynności bez ograniczeń

Stan sprawności	Definicja
1	Sprawność fizyczna ograniczona, zdolność do wykonywania lekkich prac np.: praca biurowa, lekkie prace w gospodarstwie domowym
2	Zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, chory spędza w łóżku do 50% czasu w ciągu dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, chory spędza w łóżku ponad 50% czasu w ciągu dnia
4	Całkowita niesprawność, całkowita niezdolność wykonywania czynności osobistych, chory spędza w łóżku cały dzień
5	Zgon

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu *WHO Performance Status* opublikowanego przez NHS [42]

W celu oceny stopnia niezależności osoby chorej wykorzystywane są narzędzia takie jak: skala oceny podstawowych czynności życiowych Katza (ADL, ang. *activities of daily living*) oraz skala oceny złożonych czynności życia codziennego Lawtona-Brody'ego (IADL, ang. *instrumental activities of daily living*). Skala ADL odnosi się do podstawowych czynności wykonywanych w życiu codziennym. Ocenia ona niezależność badanego w zakresie 6 aktywności (kąpiel, ubieranie, korzystanie z toalety, przemieszczanie się, jedzenie, kontrola wydalania moczu i wypróżnień). Za każdą z nich chory otrzymuje 0 lub 1 punkt. Wynik maksymalnie wynosi 6 punktów, im jest niższy tym gorszy stopień samodzielności badanego. Skala IADL ocenia samodzielność chorego w zakresie 8 złożonych czynności, takich jak m. in. zajmowanie się domem, finansami czy korzystanie z telefonu. Za każdą czynność chory otrzymuje 0 lub 1 punkt. Maksymalny wynik wynosi 8 punktów, podobnie jak w skali ADL, im niższy wynik tym niższy stopień niezależności chorego.

**Tabela 6.**  
**Skala oceny podstawowych czynności życiowych (skala Katza) ADL**

Skala ADL		
Niezależność	Zależność	Czynności
1 punkt BRAK nadzoru, kierowania lub pomocy osobistej	0 punktów Nadzór, kierowanie, pomoc osobista lub całkowita opieka	0 – 1 punktów
Kąpiel (mycie za pomocą gąbki, w wannie lub prysznic): Chory nie otrzymuje żadnej pomocy lub otrzymuje pomoc w myciu tylko jednej części ciała.	Kąpiel: Chory wymaga pomocy w myciu więcej niż jednej części ciała, pomocy w wejściu/wyjściu z wanny lub prysznic, wymaga wykonania całej kąpieli z pomocą.	Punkty za kąpiel: 0 lub 1
Ubieranie: Chory bierze ubrania i ubiera się bez pomocy, z wyjątkiem wiązania butów.	Ubieranie: Chory potrzebuje pomocy w ubieraniu się lub trzeba go ubrać.	Punkty za ubieranie: 0 lub 1

Skala ADL		
Niezależność	Zależność	Czynności
Korzystanie z toalety: Chory sam chodzi do toalety, używa jej, ubiera się i wraca bez pomocy (może używać laski lub chodzika jako wsparcia oraz może używać basenu/nocnika w nocy).	Korzystanie z toalety: Chory wymaga pomocy w dostaniu się do toalety lub doprowadzeniu się do czystości lub używa basenu lub nocnika.	Punkty za korzystanie z toalety: 0 lub 1
Przemieszczanie się: Chory samodzielnie przemieszcza się z/do łóżka i z/na krzesło bez pomocy (może używać laski lub chodzika).	Przemieszczanie się: Chory wymaga pomocy w dostaniu się z łóżka na krzesło lub musi być przenoszony.	Punkty za przemieszczanie się: 0 lub 1
Kontrola wydalania moczu i wypróżnień: Chory całkowicie kontroluje wypróżnienia i wydalanie moczu (bez zdarzających się „wypadków”)	Kontrola wydalania moczu i wypróżnień: Chory całkowicie lub częściowo nie kontroluje wydalania moczu lub wypróżnień.	Punkty za kontrolę wydalania moczu i wypróżnień: 0 lub 1
Jedzenie: Chory je samodzielnie bez pomocy (z wyjątkiem pomocy w krojeniu mięsa lub smarowaniu chleba)	Jedzenie: Chory wymaga częściowej lub całkowitej pomocy w jedzeniu lub jest żywiony pozajelitowo.	Punkty za jedzenie: 0 lub 1
Wyniki: 6 punktów – chory niezależny, 0 punktów – chory całkowicie zależny.		Suma punktów: 0-6

Źródło: opracowanie własne na podstawie protokołu do badania *GALLIUM* [20]

**Tabela 7.**  
**Skala oceny złożonych czynności życia codziennego (skala Lawtona-Brody’ego) IADL**

Skala IADL			
A. Używanie telefonu		E. Pranie	
Używa telefonu zgodnie z własną inicjatywą – wyszukuje i wybiera numery, itp.	1	Samodzielnie wykonuje całe pranie.	1
Potrafi skorzystać z kilku dobrze znanych numerów.	1	Pierze małe elementy odzieży, np. skarpetki.	1
Odbiera telefon, ale sam nie wykonuje połączeń.	1	Całe pranie muszą wykonywać inni.	0
W ogóle nie korzysta z telefonu.	0		
B. Zakupy		F. Transport	
Wszystkie zakupy wykonuje samodzielnie.	1	Przemusza się samodzielnie za pomocą publicznego transportu lub prowadzi samochód.	1
Samodzielnie wykonuje małe zakupy.	0	Jest w stanie zamówić taksówkę, ale w innym przypadku nie korzysta z transportu publicznego.	1
Potrzebuje pomocy na każdym zakupach.	0	Korzysta z transportu publicznego jedynie w towarzystwie innej osoby.	1
W ogóle nie jest w stanie robić zakupów.	0	Transport ograniczony do samochodu lub taksówki jedynie z pomocą innej osoby.	0

		W ogóle nie korzysta z transportu.	0
<b>C. Przygotowanie posiłków</b>		<b>G. Odpowiedzialność za własne leki</b>	
Planuje, przygotowuje i podaje odpowiednie posiłki samodzielnie.	1	Odpowiedzialnie przyjmuje leki w odpowiednich dawkach i w odpowiedni czasie.	1
Przygotowuje odpowiednie posiłki, jeśli zostanie zaopatrzony w składniki.	0	Leki muszą być wcześniej przygotowane w odpowiednich dawkach.	0
Podgrzewa, podaje i przygotowuje odpowiednie posiłki lub przygotowuje posiłki, ale nie utrzymuje odpowiedniej diety.	0	Nie jest w stanie samodzielnie wydzielać sobie leków.	0
Posiłki trzeba mu przygotowywać i podawać.	0		
<b>D. Zajmowanie się domem</b>		<b>H. Zajmowanie się finansami</b>	
Samodzielnie zajmuje się domem lub korzysta z okazjonalnej pomocy (np. w ciężkich pracach domowych).	1	Samodzielnie zajmuje się finansami (budżet, rachunki, czynsz, wizyty w banku).	1
Wykonuje lekkie codzienne zadania jak mycie naczyń, ścielenie łóżka.	1	Zajmuje się codziennymi wydatkami, ale wymaga pomocy w zajmowaniu się sprawami bankowymi, większymi wydatkami, itp.	1
Wykonuje lekkie codzienne zadania, ale nie jest w stanie utrzymać akceptowalnego poziomu czystości.	1		
Wymaga pomocy we wszystkich czynnościach dotyczących zajmowania się domem.	1	Nie jest w stanie zajmować się finansami.	0
Nie uczestniczy w zajmowaniu się domem.	0		
Suma punktów: 0-8			
Wyniki: 0 punktów – chory nisko funkcjonujący, bardzo zależny, 8 punktów - chory wysoko funkcjonujący, niezależny.			

Źródło: opracowanie własne na podstawie protokołu do badania *GALLIUM* [20]

W celu oceny postępu choroby i skuteczności leczenia wytyczne ESMO 2016 zalecają wykonanie odpowiednich badań obrazowych w czasie trwania leczenia oraz po zakończeniu terapii [50]. 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 [56].

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 nacieki w szpiku [56].

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. 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% [34].

### **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 jakość życia jest gorsza niż w przypadku chorych nowozdiagnozowanych lub chorych wykazujących częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie [34].

U chorych na chłoniaki w celu oceny jakości życia związanej z chorobą stosuje się kwestionariusz FACT-Lym<sup>5</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;
- ⊕ 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, utarta apetytu, szybka męczliwość [27].

---

<sup>5</sup> *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Lymphoma* – kwestionariusz służący do oceny jakości życia związanej z chorobą u osób chorych na chłoniaki, stosujących chemioterapię

---

---

Pozycje kwestionariusza są oceniane w 5.-cio punktowej skali od 0 – brak do 4 – bardzo często [27].

Ocena jakości życia w chorobach przewlekłych (a taką jest FL) uważana jest obecnie za jeden z istotnych wykładników skuteczności leczenia. Podkreśla się znaczenie tego czynnika nie tylko ze względów medycznych, ale także w kontekście wymiernych kosztów ekonomicznych. Za pomocą kwestionariusza EQ-5D (ang. *Euro – Quality of Life Questionnaire* – Kwestionariusz Oceny Jakości Życia EuroQoL-5D) ocenia się stan zdrowia w 5 aspektach życia codziennego: możliwości ruchowych (ang. *mobility*), samoobsługi (ang. *self-care*), codziennej aktywności (ang. *usual activities*) i stanu psychicznego (ang. *anxiety, depression*) [8].

Walorami kwestionariusza EQ-5D uważanego za podstawową generyczną skalę jakości życia są: ocena problemów życiowych z subiektywnego punktu widzenia chorego, łatwość zrozumienia pytań i możliwość wypełniania go zarówno w szpitalu, poradni jak i w domu przez chorego, przy małej czasochłonności. Daje to możliwość monitorowania oraz porównywania wyników w różnych kręgach kulturowych i wśród różnych narodowości. Ponadto, od 2009 roku dostępna jest również walidowana wersja kwestionariusza EQ-5D w języku polskim [8].

Kwestionariusz składa się z dwóch części – stwierdzeń dotyczących samopoczucia w danym dniu oraz skali określającej jak dobre lub złe jest zdrowie chorego w danym dniu (0 – najgorsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić, 100 – najlepsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić).

Pierwsza część składa się z pięciu domen, a w każdej z nich chory wybiera tylko jedno stwierdzenie:

#### 1. PORUSZANIE SIĘ

- ⊕ Nie mam żadnych problemów z chodzeniem;
  - ⊕ Mam niewielkie problemy z chodzeniem;
  - ⊕ Mam umiarkowane problemy z chodzeniem;
  - ⊕ Mam poważne problemy z chodzeniem;
  - ⊕ Nie jestem w stanie chodzić.
-



---

## 2. SAMOOBSŁUGA

- ⊕ Nie mam żadnych problemów z myciem i ubieraniem się;
- ⊕ Mam niewielkie problemy z myciem i ubieraniem się;
- ⊕ Mam umiarkowane problemy z myciem i ubieraniem się;
- ⊕ Mam poważne problemy z myciem i ubieraniem się;
- ⊕ Nie mogę sam/a się umyć ani ubrać.

## 3. ZWYKŁE CZYNNOŚCI (np. praca, nauka, zajęcia domowe, aktywności rodzinne, zajęcia w czasie wolnym)

- ⊕ Nie mam żadnych problemów z wykonywaniem moich zwykłych czynności;
- ⊕ Mam niewielkie problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności;
- ⊕ Mam umiarkowane problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności;
- ⊕ Mam poważne problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności;
- ⊕ Nie jestem w stanie wykonywać moich zwykłych czynności.

## 4. BÓL / DYSKOMFORT

- ⊕ Nie odczuwam żadnego bólu ani dyskomfortu;
- ⊕ Odczuwam niewielki ból lub dyskomfort;
- ⊕ Odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort;
- ⊕ Odczuwam silny ból lub dyskomfort;
- ⊕ Odczuwam krańcowy ból lub dyskomfort.

## 5. NIEPOKÓJ / PRZYGNĘBIENIE

- ⊕ Nie jestem niespokojny/a ani przygnębiony/a;
-

- 
- ⊕ Jestem trochę niespokojny/a lub przygnębiony/a;
  - ⊕ Jestem umiarkowanie niespokojny/a lub przygnębiony/a;
  - ⊕ Jestem bardzo niespokojny/a lub przygnębiony/a;
  - ⊕ Jestem krańcowo niespokojny/a lub przygnębiony/a [28].

### **3..4.4. 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;
  - ⊕ odpowiedź na leczenie wraz z czasem, w którym ona nastąpi oraz oceną obecności choroby resztkowej;
  - ⊕ czas przeżycia całkowitego;
  - ⊕ czas do wystąpienia zdarzeń związanych z chorobą lub leczeniem;
  - ⊕ jakość życia związana z chorobą (np. wpływ choroby na funkcjonowanie fizyczne i emocjonalne);
  - ⊕ profil bezpieczeństwa (np. działania niepożądane).
-

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

### **3..5.1. 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 [56]. 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 [26].

Objawy FL występują głównie 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 [18, 34].

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 [56].

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 [56].

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 [41].

---

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 [41].

### 3..5.2. 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%. Wskaźnik 5-letniego przeżycia u chorych odpowiadających na leczenie wynosi około 90% [34]. W przypadku transformacji FL w DLBCL rokowanie jest niekorzystne, a średnie przeżycie chorych leczonych wynosi około 18 miesięcy [21].

Z kolei na podstawie danych pochodzących z badania obejmującego bardzo dużą (N=987) populację chorych na chłoniaka grudkowego z histologicznie potwierdzoną diagnozą (badanie *Federico 2000*) opracowano specyficzny model prognostyczny. U większości analizowanych chorych nie występowała duża masa guza, a PS (ang. *performance status* – stan sprawności) wynosił 0-1, ponadto chorzy nie byli wcześniej leczeni. Chorzy włączeni do rozważanej analizy poddani byli radioterapii lub obserwacji (strategia *wait and watch*), monoterapii lub terapii skojarzonej IFN alfa (interferonem alfa), CVP (schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon), CHOP (schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon) bądź doksorubicyną. W czasie wieloletniego okresu obserwacji (mediana 51 miesięcy) wskaźnik całkowitego przeżycia po 5 latach obserwacji wynosił 77%. Wartość wskaźnika 5-letniego przeżycia w stadiach zaawansowania I-II według Ann Arbor to 89%, natomiast w stadiach III-IV 73%. Z kolei u chorych z *bulky disease* wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosił 75%, a u chorych bez dużej masy guza – 80%.

---

W literaturze przedstawia się różne czynniki prognostyczne wpływające na przeżycie chorych na chłoniaka grudkowego, jak wiek, liczba zajętych obszarów pozawęzłowych, duże obciążenie nowotworem, zajęcie szpiku kostnego lub jelit, wysoki poziom LDH lub  $\beta$ 2-mikroglobuliny, niedokrwistość, obecność dużej masy guza (*bulky disease*) czy objawów typu B. We wspomnianej wyżej publikacji (*Federico 2000*) wymieniono sześć niezależnych, istotnych czynników wpływających na przeżycie: płeć, wiek, obecność objawów typu B, liczba zajętych obszarów pozawęzłowych, nieprawidłowy poziom LDH w surowicy krwi i wartość OB (odczyn Biernackiego). Na podstawie liczby występujących wyżej wymienionych objawów, przyznawano chorym punkty (1 punkt odpowiada obecności jednego symptomu) zaklasyfikowano do grup:

- ⊕ niskiego ryzyka – 0-1, gdzie 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi 89%;
- ⊕ umiarkowanego ryzyka – 2, gdzie 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi 71%;
- ⊕ wysokiego ryzyka – 3-5, gdzie 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi 47%.

Jak wynika z przedstawionych danych przeżycie chorych na FL jest uzależnione od wielu czynników, a ich analiza może mieć wpływ na planowanie leczenia [19].

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 [26]. 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 [56].

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI2.

**Tabela 8.**  
**Porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI2**

FLIPI	FLIPI2
<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>⊕ B2-mikroglobulina &gt;górnej granicy normy.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK [56]

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 czas bez konieczności podejmowania leczenia [56].

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

**Tabela 9.**  
**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>

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK [56]

## Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

### 3..6.1. Wielkość populacji

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 [34]. Roczna zapadalność na FL wynosi 3–5 przypadków na 100 000 osób [56].

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 [37].

**Tabela 10.**  
**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 [37]

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. Należy też zauważyć, że liczby chorych w powyższej tabeli dotyczą całej populacji bez uwzględnienia wieku. Liczba nowodiagnostowanych i liczba zgonów z powodu FL wśród dorosłych będzie jednak niewiele mniejsza, ponieważ w większości przypadków diagnozowani są właśnie dorośli.

Zakładając, że w Polsce FL jest obecnie rozpoznawany rocznie u około 400 chorych, a przewidywany czas przeżycia całkowitego chorych po rozpoznaniu mieści się w zakresie od 8 do 12 lat [34] to wskaźnik chorobowości będzie zawierał się w przedziale od 3 200 do 4 800 osób<sup>6</sup>.

W odnalezionym na stronie AOTMiT raporcie z 2012 r. pt. „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) – rituksymab 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 [2].

Poniżej w tabeli przedstawiono liczbę nowozdiagnozowanych dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, którzy byli leczeni RTX w ramach *Programu lekowego leczenia chłoniaków złośliwych (ICD-10 C.82, C.83)*. Warunkiem leczenia w programie była odpowiedź na leczenie indukcyjne.

**Tabela 11.**  
**Liczba chorych nowozdiagnozowanych leczonych w ramach Programu lekowego leczenia chłoniaków złośliwych (ICD-10 C.82) w ujęciu rocznym**

Rok realizacji	Liczba chorych z rozpoznaniem ICD-10 C.82
	Chorzy nowozdiagnozowani
2012	331
2013	361
2014	312

<sup>6</sup> 400\*(8-12)



2015	301
2016	306

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z NFZ<sup>7</sup> [12]

Na podstawie powyższych danych, można szacować, że zbliżona liczba chorych może być kwalifikowana do programu lekowego po objęciu finansowaniem obinutuzumabu.

W oparciu o obliczenia przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 12) do terapii obinutuzumabem (w przypadku jego refundacji) może rocznie kwalifikować się **co najmniej 280 chorych** z populacji docelowej.

**Tabela 12.**  
**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	$87 + 195 = 282$

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu NICE 2016 [34]

### 3..6.2. Społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, z okresami remisji i nawrotów lub progresji [56]. 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 nie może także wpływać na zdolność chorego do posiadania dzieci (np. wywołanie wczesnej menopauzy). Wymienione aspekty dotyczą 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 [31].

<sup>7</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia

---

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 na 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 [34].

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 [34].

W raporcie przygotowanym w 2015 roku przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia [23] wskazano, że Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) udzielił w 2013 r. świadczeń dla 5 995 chorych z rozpoznaniem ICD-10 C.82. Wartość nakładów NFZ na procedury z zakresu hematologii onkologicznej w 2013 roku dla kodu C.82 wynosiła 27 392 089 PLN. W przypadku osób ubezpieczonych odnotowano w Rejestrze Zaświadczeń Lekarskich w 2013 r., że chłoniak nieziarniczy 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 nieziarniczy grudkowy powodował absencję chorobową w 40,3% u osób w wieku 50-59 lat, a prawie 23% stanowili chorzy w wieku 40-49 lat. 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 lat (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 PLN. W ramach tego opłacano koszty związane z wydawaniem rent z tytułu niezdolności do pracy, renty socjalne, świadczenia rehabilitacyjne, koszty absencji chorobowej i rehabilitacji leczniczej [31].

---

## Aktualne postępowanie medyczne

### 3..7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na chłoniaka grudkowego w I linii leczenia. W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 8 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu I linii chorych na FL. Z uwagi na dużą liczbę odnalezionych pierwotnie dokumentów, zdecydowano o uwzględnieniu jedynie najnowszych wytycznych tj. od 2013 roku.

#### Wytyczne zagraniczne

Organizacja <sup>8</sup>	Rok wydania	Cel
AHS	2017 [45]	Leczenie chorych na chłoniaki.
NCCN	2017 [51]	Leczenie chorych na NHL z komórek B (wersja 5).
ESMO	2016 [50]	Diagnostyka i leczenie chorych na chłoniaka grudkowego.
NOSCAN	2016 [55]	Diagnostyka i leczenie chorych na chłoniaka grudkowego.
NICE	2016 [52]	Diagnostyka i leczenie chorych na NHL.
	2016a [53]	Leczenie chorych na chłoniaka grudkowego.
NELC	2015 [54]	Diagnostyka i leczenie dorosłych chorych na chłoniaki ziarnicze i chłoniaki NHL.
SEOM	2015 [57]	Leczenie chorych na chłoniaka grudkowego.

<sup>8</sup>**AHS**, ang. *Alberta Health Service* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta;

**NCCN**, ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów;

**NICE**, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii;

**NELC**, ang. *North East London Cancer* – organizacja zapewniająca opiekę onkologiczną w północnej, wschodniej i centralnej części Londynu oraz w zachodniej części Essex;

**SEOM**, hiszp. *Sociedad Española de Oncología Médica* – Hiszpańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej;

**NOSCAN**, ang. *North of Scotland Cancer Network* – organizacja zajmująca się problematyką onkologiczną w północnej Szkocji

## Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
PTOK	2013 [56]	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 (opisana powyżej, Tabela 2) i stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji Ann Arbor (opisana powyżej, Tabela 3) oraz należy określić stopień ryzyka związanego z chorobą zgodnie z międzynarodowym indeksem prognostycznym chłoniaków grudkowych FLIPI/FLIPI2 (opisane powyżej, Tabela 8 i Tabela 9). 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 GELF lub BNL (opisane powyżej, Tabela 5).

**W I linii leczenia 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 przede wszystkim następujących terapii:

- ⊕ **CHOP** (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) + **RTX** (stopień G3b, chorzy wymagający szybkiej odpowiedzi na leczenie);
- ⊕ **BEN** (bendamustyna) + **RTX** (FL stopień G1, G2 lub G3a);
- ⊕ **CVP** (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) + **RTX**.

Zastosowanie obinutuzumabu zalecane jest jedynie przez najnowsze wytyczne (NCCN 2017), ponieważ terapia ta w opisywanym wskazaniu rozważana jest od niedawna (rozszerzenie wskazania w 2017 r.). Zalecane jest stosowanie OBI w następujących schematach:

- ⊕ OBI+BEN, OBI+CHOP, OBI+CVP.

Ponadto, wskazywane są także inne terapie, ale nie są one wskazywane tak często jak powyższe, a ich stosowanie ograniczone jest do węższych populacji chorych:

- 
- ⊕ chlorambucyl ± RTX (w terapii skojarzonej u chorych z niskim stopniem ryzyka lub gdy konwencjonalna chemioterapia jest przeciwwskazana, w monoterapii gdy chory nie może otrzymywać terapii dożylniej);
  - ⊕ cyklofosfamid ± RTX (osoby starsze lub gdy konwencjonalna chemioterapia jest przeciwwskazana);
  - ⊕ chlorambucyl+deksametazon (u chorych zbyt osłabionych by można było zastosować terapię RTX lub u chorych, u których nie można zastosować podania dożylnego);
  - ⊕ FC (fludarabina i cyklofosfamid – skrócony kurs) ± RTX (opcja terapeutyczna u starszych chorych);
  - ⊕ fludarabina ± RTX (w monoterapii, gdy chory nie może otrzymywać terapii dożylniej);
  - ⊕ FM (fludarabina i mitoksantron – skrócony kurs) ± RTX (u starszych chorych);
  - ⊕ CHVPi (cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, prednizolon, interferon-alfa) ± RTX;
  - ⊕ CCdA (cyklofosfamid, kladrybina) ± RTX;
  - ⊕ ibrytumomab tiuksetan ± RTX (u chorych z niskim stopniem ryzyka)
  - ⊕ lenalidomid ± RTX;
  - ⊕ MCP (mitoksantron, chlorambucyl, prednizolon) ± RTX;
  - ⊕ immunoterapia (u chorych o niskim profilu ryzyka);
  - ⊕ RTX w monoterapii (u chorych z niskim stopniem ryzyka lub gdy konwencjonalna chemioterapia jest przeciwwskazana, osoby starsze z licznymi chorobami towarzyszącymi);
  - ⊕ radioimmunoterapia (osoby starsze lub gdy konwencjonalna chemioterapia jest przeciwwskazana) lub IFRT (ang. *involved-field radiotherapy* – radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych) ± dodatkowa terapia systemowa (duża masa guza);
  - ⊕ immunoterapia ± chemioterapia + IFRT (stopień I/II + duża masa guza);
-

- 
- ⊕ IFRT (przy przeciwwskazaniach do systemowej immunochemioterapii).

Rekomendowany jest także udział chorego w badaniu klinicznym.

Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie u chorego należy wdrożyć terapię podtrzymującą z zastosowaniem **RTX** (375 mg/m<sup>2</sup> co 2 miesiące, przez 2 lata lub do czasu progresji choroby).

Najnowsze wytyczne NCCN 2017 zalecają także zastosowanie u chorych na FL w ramach I linii leczenia podtrzymującego **OBI** (1 000 mg co 8 tygodni, 12 dawek).

Alternatywnie u chorych można także przeprowadzić konsolidację z zastosowaniem radioimmunoterapii (po indukcji chemioterapią lub chemioimmunoterapią). Wskazuje się także na możliwość skutecznego zastosowania interferonu w ramach terapii podtrzymującej, ale z uwagi na profil bezpieczeństwa bardziej preferowane jest zastosowanie RTX. Możliwe jest także zastosowanie u chorych obserwacji.

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 13.**  
**Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia wcześniej nieleczonych chorych na chłoniaka grudkowego**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła dowodu/poziom rekomendacji]
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 RTX+CHOP.</p> <p><u>U chorych nowozdiagnozowanych, u których występuje stopień IA lub IIA</u> (bez dużej masy guza) należy zastosować <b>radioterapię miejsc pierwotnie zmienionych</b> (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.</p> <p><u>U chorych, u których występuje stopień III/IV, objawy z komórek B lub duża masa guza (ang. <i>bulky disease</i>) &gt;10 cm (I-II stopień),</u> jeśli odnotowano poniższe wskazania:</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 żebrowego 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 RTX</b> przez 6 cykli, a następnie jeśli wystąpi odpowiedź – leczenie podtrzymujące RTX 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+RTX 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 RTX. 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><b>Opieka paliatywna i leczenie objawowe</b> (w tym radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych w dawce 4Gy / 2 frakcje) jest zwykle najlepszą opcją leczenia m.in. u chorych z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p><b>Terapia podtrzymująca z zastosowaniem RTX powinna być stosowana tylko 1 raz w przebiegu choroby (przy pierwszej remisji lub nawrocie).</b></p>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła dowodu/poziom rekomendacji]
<p>ESMO 2016</p>	<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>watchul waiting</i>) lub monoterapię RTX 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, wątrobie), 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 z komórek B), upośledzenie hemotopoezy, duża masa guza, kompresja ważnych narządów, wodobrzusze, wysięk w opłucnej lub szybka progresja chłoniaka [I,A].</p> <p>Cztery prospektywne badania kliniczne oceniające zastosowanie RTX w ramach I linii leczenia, dwa badania oceniające RTX jako terapię ratującą i metaanaliza wskazują, że dodanie RTX 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>RTX 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 RTX 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 (RTX+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 RTX</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 RTX stosowanego przez 2 lata [II,B]. Konsolidacja mieloablacyjna po której stosowane jest ASCT (ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych) wydłuża PFS po chemioterapii, ale korzyść z tej terapii po indukcji z zastosowaniem RTX 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><b>Zalecane postępowanie:</b></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła dowodu/poziom rekomendacji]
	<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 RTX w monoterapii.</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 RTX w monoterapii.</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 (RTX+BEN, RTX+CHOP, RTX+CVP), w wybranych przypadkach RTX w monoterapii;</li> <li>⊕ odpowiedź po I linii: RTX w podtrzymaniu (co 2 miesiące przez 2 lata);</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 (RTX+BEN, RTX+CHOP, RTX+CVP) lub krótki kurs chemoimmunoterapii, w wybranych przypadkach RTX w monoterapii lub RTX+chlorambucyl;</li> <li>⊕ odpowiedź po I linii: RTX w podtrzymaniu (co 2 miesiące przez 2 lata).</li> </ul> <p>Terapia podtrzymująca RTX zazwyczaj zalecana jest tylko w I linii leczenia, jednak w przypadku chorych, u których obciążenie nowotworem jest duże w kolejnej linii leczenia także można zastosować terapię podtrzymującą RTX (co 3 miesiące przez 2 lata).</p>
<p>NCCN 2017</p>	<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) IFRT (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) immunoterapia ± chemioterapia (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) immunoterapia ± chemioterapia + IFRT (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>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła dowodu/poziom rekomendacji]
	<p>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</p> <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>RTX+BEN</b> (kategoria 1); <b>OBI+BEN, RTX+CHOP</b> (kategoria 1); <b>OBI+CHOP, RTX+CVP</b> (kategoria 1); <b>OBI+CVP, RTX</b> w monoterapii (375 mg/m<sup>2</sup> co tydzień 4 dawki) (małe obciążenie nowotworem); lenalidomid + RTX (kategoria 2B);</li> <li>⊗ I linia (osoby starsze lub zniedołężniałe, gdy żadna z terapii wymienionych powyżej w opinii lekarza prowadzącego nie będzie tolerowana): <b>RTX w monoterapii</b> (375 mg/m<sup>2</sup> co tydzień, 4 dawki); leki alkilujące np. chlorambucyl, cyklofosfamid ± RTX; radioimmunoterapia (kategoria 2B);</li> <li>⊗ I linia <b>terapia konsolidacyjna / podtrzymująca: RTX 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 RTX w monoterapii w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> 1 dawka co 8 tygodni (4 dawki) u chorych stosujących początkowo terapię RTX; radioimmunoterapia (po indukcji chemioterapią lub chemioimmunoterapią) (kategoria 2B);</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).</p> <p>W kolejnych liniach leczenia także można zastosować RTX w podtrzymaniu 375 mg/m<sup>2</sup> 1 dawka co 12 tygodni.</p>
<p>NICE 2016, NICE 2016a</p>	<p><u>U chorych w stopniu zaawansowania IA w ramach I linii leczenia</u> należy zastosować miejscową radioterapię, a w niektórych przypadkach, po całkowitym wycięciu zmiany, należy rozważyć jedynie obserwację.</p> <p><u>U chorych w stopniu zaawansowania IIA należy w ramach I linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zaoferować <b>miejscową radioterapię</b> u osób z chorobą zlokalizowaną miejscowo;</li> <li>⊗ rozważyć <b>obserwację</b> (ang. <i>watch and wait</i>) 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>Skuteczne są już stosunkowo niskie dawki radioterapii (24 Gy) i zastosować ją można u chorych, u których pozwala na to lokalizacja zmian (najczęściej szyja, grzbiet i błony śluzowe). Dowody naukowe dotyczące długotrwałej skuteczności są ograniczone.</p> <p>U chorych w zaawansowanym stopniu choroby (III/IV), bezobjawowych należy zastosować terapię indukcyjną RTX.</p> <p><u>U chorych w stopniu III/IV z objawami, uprzednio nieleczonych</u> należy zastosować RTX w skojarzeniu z:</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła dowodu/poziom rekomendacji]
	<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 RTX należy zastosować terapię podtrzymującą RTX. Terapię podtrzymującą RTX można opcjonalnie zastosować także w kolejnych liniach leczenia.</p>
<p>NELC 2015</p>	<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+RTX (rekomendowane);</b></li> <li>⊕ <b>RTX+CVP;</b></li> <li>⊕ <b>RTX+CHOP</b> (terapia o wyższej toksyczności, zalecana u chorych z klinicznie agresywną postacią chłoniaka lub wymagających szybkiej odpowiedzi na leczenie);</li> <li>⊕ <b>chlorambucyl ± RTX</b> (chlorambucyl w monoterapii może być stosowany u chorych, którzy nie chcą stosować leków dożylnie);</li> <li>⊕ <b>RTX w monoterapii</b> (u chorych, którzy nie chcą stosować chemioterapii).</li> </ul> <p>U chorych, którzy odpowiedzieli na I linię leczenia z zastosowaniem RTX należy zastosować RTX w ramach terapii podtrzymującej (375 mg/m<sup>2</sup> p.c. co 8 tygodni przez 2 lata).</p> <p>Terapię podtrzymującą RTX można opcjonalnie zastosować także w kolejnych liniach leczenia (co 3 miesiące przez 2 lata). Niezależnie od tego czy wcześniej zastosowano RTX.</p>
<p>SEOM 2015</p>	<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></li> </ul> <p>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 RTX</b> może stanowić</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła dowodu/poziom rekomendacji]
	<p>opcję leczenia pozwalającą na uniknięcie niekorzystnych skutków ubocznych radioterapii u chorych, u których zagrożenia przewyższają korzyści [IV,B]. W przypadkach dużego obciążenia nowotworem można przed radioterapią zastosować chemoimmunoterapię jak w przypadkach choroby zaawansowanej [IV,B].</p> <ul style="list-style-type: none"> <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</li> </ul> <p>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. U chorych bezobjawowych można zastosować strategię <b>obserwacji</b> (ang. <i>wait and see</i>) [I,A].</p> <p>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 RTX.</p> <p>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>RTX+CHOP, RTX+CVP, RTX+BEN</b> [I,B]. Wyniki badań wskazują, że dodanie RTX do konwencjonalnej chemioterapii poprawia PFS i odpowiedź na leczenie [I, A]. Na świecie najczęściej stosuje się schemat RTX+CHOP [I,B].</p> <p>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>RTX w monoterapii, RTX±chlorambucyl, RTX±cyklofosfamid oraz ibrytumomab tiuksetan</b> [III,B]. Zalecane jest zastosowanie terapii podtrzymującej RTX. Wyniki badań wskazują, że terapia podtrzymująca RTX wydłuża PFS ale nie wpływa na wydłużenie przeżycia całkowitego [I, B]. Wyniki metaanalizy wskazują na możliwość skutecznego zastosowania interferonu w ramach terapii podtrzymującej [II,B], ale z uwagi na profil bezpieczeństwa bardziej preferowane jest zastosowanie RTX [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]. Terapię podtrzymującą RTX stosuje się także w kolejnej linii leczenia.</p>
<p>NOSCAN 2016</p>	<p><b>I linia leczenia</b></p> <p><u>Chorzy w I/II stopniu zaawansowania choroby, gdy węzły przylegają do siebie</u> – należy zastosować IFRT.</p> <p><u>Chorzy w II/IV stopniu zaawansowania choroby, bezobjawowi</u> – obserwacja.</p> <p><u>Chorzy w II/IV stopniu zaawansowania choroby, objawowi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ udział chorego w <b>badaniu klinicznym</b> [silna rekomendacja];</li> <li>⊕ <b>RTX+chemioterapia: RTX+CVP</b> (8 cykli u chorych wykazujących odpowiedź na leczenie); <b>RTX+CHOP</b> (szybsza redukcja obciążenia chorobą niż w przypadku schematu CVP, RTX+CHOP powinien być zastosowany u chorych z niekorzystnym wskaźnikiem FLIPI, istotnymi klinicznie objawami z komórek B, wodonerczem, niedrożnością dróg żółciowych, objawowym wysiękiem opłucnowym, niedrożnością naczyń, uciskiem rdzenia kręgowego powodującym upośledzenie funkcji neurologicznych); <b>chlorambucyl+deksametazon</b> (podanie</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła dowodu/poziom rekomendacji]
	<p>doustne u chorych zbyt osłabionych by można było zastosować terapię RTX lub u chorych, u których nie można zastosować podania dożylnego).</p> <p>⊕ u chorych odpowiadających na terapię indukcyjną z zastosowaniem RTX należy zastosować <b>RTX w ramach terapii podtrzymującej</b>.</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 lub częściową odpowiedź na leczenie, 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 RTX+CHOP</b> lub RTX+CVP. W ostatnich latach wykazano, że schemat RTX+BEN jest mniej toksyczny i daje dłuższy PFS w porównaniu z RTX+CHOP, ale odsetki przeżycia całkowitego są porównywalne.</p> <p>Alternatywę stanowią schematy oparte na rytuksymabie i analogach puryn, takie jak RTX+FM, RTX+FLU (fludarabina), RTX+FC czy RTX+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 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>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła dowodu/poziom rekomendacji]
	<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>Na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> (EORTC) rekomendowanym postępowaniem u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po leczeniu drugiej linii, jest leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> we wlewie dożylnym co 3 miesiące przez 2 lata. Wykazano, że leczenie podtrzymujące wpływa na wydłużenie OS w porównaniu z chorymi obserwowanymi. Trzeba jednak zauważyć, że chorzy, u których doszło do progresji FL w trakcie leczenia podtrzymującego rytuksymabem po leczeniu pierwszej linii lub w ciągu 6 miesięcy od jego zakończenia, <u>nie odniosą korzyści z leczenia podtrzymującego tym lekiem zastosowanego po leczeniu drugiej linii.</u></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 skuteczności i istotności klinicznej (silnie rekomendowane)

B – rekomendacja wydana na podstawie silnych lub umiarkowanych dowodów skuteczności przy ograniczonej korzyści klinicznej (ogólnie rekomendowane)

C – rekomendacja wydana na podstawie niewystarczających dowodów skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka / wad zastosowania terapii (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 (nierekomendowane)

**Wytyczne NICE 2016 – jakość dowodów w skali GRADE:**

- ⊕ Wysoka jakość dowodów – istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, aby późniejsze badania zmieniły stanowisko wobec oszacowanego efektu;
- ⊕ Umiarkowana jakość dowodów – istnieje prawdopodobieństwo, że późniejsze badania zmienią stanowisko wobec szacowanego efektu oraz możliwa jest zmiana samego efektu;
- ⊕ Niska jakość dowodów – istnieje bardzo duże prawdopodobieństwo, że późniejsze badania zmienią stanowisko wobec szacowanego efektu oraz prawdopodobna jest zmiana samego efektu;
- ⊕ Bardzo niska jakość dowodów – jakiegokolwiek szacowanie efektu jest bardzo niepewne.

**Jakość dowodów oceniono na niską lub bardzo niską w przypadku niewielkiej liczebności próby badanej, niskiej częstości zdarzeń, ograniczonego opisu metodyki oraz nieściśłości dotyczących populacji (dane dotyczące stopnia zaawansowania IIA)**



---

## Interwencja

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

## Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Gazyvaro® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 23 lipca 2014 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited [7].

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 [7].

W Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (EPAR, ang. *European public assessment report*) 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 [17]. W sierpniu 2016 roku wydano rekomendację Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych (COMP, ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*), w której zalecono utrzymanie statusu leku sierociego dla produktu leczniczego Gazyvaro® w zarejestrowanych wskazaniach [16].

Produkt leczniczy Gazyvaro® zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:

- ⊕ **chłoniak grudkowy**

- ⊕ w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne;
  - ⊕ w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, 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 [7].

W dokumencie *CHMP 2017* [15] 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.

## Działanie leku

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) obinutuzumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC15 [7].

Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, poddane glikoinżynierii przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy immunoglobuliny G1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej. Przeciwciało 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 glikoinżynierijnymi [7].

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 [7].

## 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 [7].

### 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 [7].

#### *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 [7].

**Tabela 14.**  
**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>	
Wszystkie kolejne wlewy	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®
	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® [7]

---

## Dawkowanie

### *Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z chemioterapią)*

**Cykl 1.** – zalecaną dawkę 1 000 mg produktu leczniczego Gazyvaro® podaje się w 1. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 21-dniowego (w skojarzeniu z CHOP lub CVP) lub 28-dniowego (w skojarzeniu z bendamustyną) cyklu leczenia [7].

**Cykle 2. – 6./8.** – zalecaną dawkę 1 000 mg produktu leczniczego Gazyvaro® podaje się w 1. dniu każdego 21-dniowego (w skojarzeniu z CHOP lub CVP) lub 28-dniowego (w skojarzeniu z bendamustyną) cyklu leczenia [7].

Bendamustyna jest podawana dożylnie w 1. i 2. dniu cykli 1. – 6., w dawce dobowej wynoszącej 90 mg/m<sup>2</sup>. Z kolei CHOP w standardowych dawkach podawany jest podczas ośmiu 21-dniowych cykli leczenia, po których podaje się dodatkowe 2 cykle OBI w monoterapii. Schemat CVP podawany jest w standardowych dawkach przez osiem 21-dniowych cykli leczenia) [7].

### *Leczenie podtrzymujące*

Chorzy, u których wystąpi reakcja na leczenie indukcyjne (tj. pierwszych 6/8 cykli leczenia) obinutuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią lub chorzy, u których choroba jest stabilna, powinni kontynuować przyjmowanie dawki 1 000 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) [7].

## Czas trwania leczenia

Sześć do ośmiu cykli leczenia, z których każdy trwa 21/28 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) [7].

## 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. W przypadku wystąpienia działań toksycznych przed dniem 8. cyklu 1. lub dniem 15. cyklu 1. wymagających opóźnienia leczenia, produkt leczniczy należy podać po ustąpieniu działań toksycznych. W takich przypadkach wszystkie kolejne wizyty oraz rozpoczęcie cyklu 2. zostaną przesunięte z uwzględnieniem opóźnienia w cyklu 1. Podczas leczenia podtrzymującego należy przestrzegać pierwotnego schematu dawkowania ustalonego dla kolejnych dawek [7].

### **Modyfikacja dawki podczas leczenia**

Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego Gazyvaro® [7].

### **Szczególne grupy chorych**

#### *Chorzy w podeszłym wieku*

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u chorych w podeszłym wieku [7].

#### *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) [7].

#### *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 [7].

#### *Dzieci i młodzież*

Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych [7].

---

## 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 [7].

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie prędkości wlewu [7].

**Tabela 15.**  
**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. (1 000 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. (1 000 mg)	Jeżeli podczas poprzedzającego wlewu nie wystąpiła reakcja związana z wlewem (lub wystąpiła reakcja w stopniu 1.) 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. (1 000 mg)	
Cykle 2.-6./8.	Dzień 1. (1 000 mg)	Jeśli podczas poprzedniego wlewu u chorego wystąpiła reakcja związana z wlewem stopnia 2. lub większego, należy rozpocząć podawanie leku z prędkością 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
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® [7]

---

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 [7].

## **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [7].

## **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® [7].

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 [7].

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 [7].

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) [7].
-

---

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 [7].

#### 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 [7].

#### 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 [7].

---

---

### 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 [7].

### 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 [7].

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 [7].

#### 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 [7].

#### 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. W badaniach z udziałem pacjentów z chłoniakiem grudkowym, we wszystkich fazach badań, w tym także w okresie obserwacji (ang. *follow-up*), obserwowano dużą częstość występowania zakażeń; największą częstość występowania zakażeń obserwowano w fazie leczenia podtrzymującego. W fazie obserwacji zakażenia stopnia 3-5 obserwowano częściej u tych pacjentów, którzy w fazie leczenia indukcyjnego otrzymywali Gazyvaro® w skojarzeniu z bendamustyną [7].

#### 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 antygeny 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 [7].

#### 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 lędźwiowe (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 [7].

#### 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 [7].

---

---

**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 [7].

**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 [7].

Nie można wykluczyć ryzyka interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi [7].

*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® [7].

*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 [7].

---

---

Leczenie skojarzone obinutuzumabem i chlorambucylem, bendamustyną, CHOP lub CVP może zwiększać ryzyko wystąpienia neutropenii [7].

### **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 [7].

#### *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 stężeń 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 [7].

W przypadku ekspozycji płodu na produkt leczniczy Gazyvaro® należy spodziewać się zmniejszenia liczby limfocytów B u niemowlęcia, co jest związane z właściwościami farmakologicznymi produktu [7].

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 [7].

#### *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 [7].

### *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 jawajskich [7].

### **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 [7].

## **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 [7].

W trakcie terapii produktem leczniczym Gazyvaro® należy:

- ⊕ ściśle monitorować przez cały czas wlewu i po nim chorych z współistniejącymi chorobami serca lub płuc. Podczas wlewu produktu leczniczego Gazyvaro® może dojść do wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Chorych z wysokim ryzykiem przełomu nadciśnieniowego, należy ocenić pod kątem korzyści i ryzyka wynikających z wstrzymania leczenia przeciwnadciśnieniowego;
  - ⊕ uważnie monitorować chorych, u których występuje ryzyko zespołu rozpadu guza, ze zwróceniem szczególnej uwagi na czynność nerek, stężenie potasu i kwasu moczowego. W leczeniu ZRG należy uwzględnić wyrównanie zaburzeń
-



---

elektrolitowych, monitorowanie czynności nerek i bilans płynów oraz zapewnienie wspomagającego leczenia, w tym dializ, jeżeli są konieczne;

- ⊕ ściśle monitorować chorych, u których wystąpiła neutropenia, testy laboratoryjne należy wykonywać aż do ustąpienia objawów;
- ⊕ 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 [7].

Podmiot odpowiedzialny przedłożył 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 [7].

## **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) [35].

We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dołączona do istniejącego *Programu lekowego leczenia chłoniaków złośliwych* (ICD-10 C.82, C.83).

Technologia będzie stosowana przez fachowy personel medyczny w szpitalu lub przychodni [7].

## **Umiejscowienie ocenianej technologii w schemacie terapeutycznym**

W wytycznych NCCN 2017 roku (wersja 5.) 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 1 000 mg co 8 tygodni – łącznie 12 dawek) [46].

Opiniowana technologia nie była dotychczas wskazana w leczeniu I linii chorych na FL, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie, dlatego zalecenia dotyczące jej stosowania znajdują się tylko w najnowszych wytycznych klinicznych. Obinutuzumab w nowym wskazaniu najprawdopodobniej zastąpi stosowany dotychczas rytuksymab, który w Polsce finansowany jest w ramach programu lekowego *Leczenie chłoniaków złośliwych* (ICD-10 C.82, C.83).

---

## Rekomendacje finansowe

### 1..1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji<sup>9</sup> wydanych przez zagraniczne organizacje.

Nie odnaleziono opublikowanych rekomendacji finansowych dla analizowanej interwencji w populacji docelowej.

### 1..1.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>10</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 4 dokumenty.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Rytuksymab	Rekomendacja Prezesa	2014 [46]
	Rekomendacja Prezesa	2012 [47]
Ibrytumomab tiuksetan	Rekomendacja Prezesa	2014 [48]
	Rekomendacja Prezesa	2011 [49]

Odnaleziono 2 rekomendacje wydane przez Prezesa AOTMiT dotyczące zastosowania rytuksymabu w populacji docelowej.

W 2014 r. Prezes Agencji nie zarekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w postaci roztworu do wstrzykiwań w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83). Uzasadnieniem negatywnej rekomendacji są niskiej i średniej jakości dowody naukowe wskazujące na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy stosowaniem terapii z wykorzystaniem rytuksymabu w podaniu podskórnym a stosowaniem w podaniu dożylnym oraz istotnie statystycznie wyższe

<sup>9</sup> nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

<sup>10</sup> w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

---

ryzyko występowania działań niepożądanych w grupie rytuksymabu s.c. (łac. *subcutaneous* – podskórnie) względem postaci i.v. (łac. *intravenous* – dożylnie). Obecnie w programie tym finansowany jest rytuksymab tylko w postaci i.v.

Z kolei w 2012 r. Prezes Agencji nie zarekomendował usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)” m.in. u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III/IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią. Dostępne dowody wskazują, iż terapia rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią posiada udowodnioną skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Ponadto, koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość spełnia kryteria opłacalności.

Odnaleziono także dwie rekomendacje dotyczące stosowania ibrytumomabu tiuksetanu w opisywanym wskazaniu.

W 2014 roku Prezes Agencji nie zarekomendował usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie ibrytumomabu tiuksetanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych m.in. do kodu ICD-10: C82 (chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy)), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Ibrytumomab tiuksetanu jest innowacyjną technologią medyczną stosowaną m.in. w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Pomimo, iż dowody naukowe potwierdzające użyteczność ibrytumomabu tiuksetanu w chłoniakach są niskiej jakości, należy mieć na uwadze fakt, że jest to leczenie pozwalające na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji.

Z kolei w 2011 roku Prezes Agencji zarekomendował usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nie leczonych chorych z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin® (ibritumomab tiuksetan)”, rozumianego jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej. Decyzja taka została podjęta ze względu na to, iż nie wykazano korzystnego wpływu terapii na przeżycie całkowite i jakość

---

---

życia pacjentów oraz znaczne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, przy licznych negatywnych rekomendacjach dotyczących finansowania ibrytumomabu tiuksetan w innych krajach.

Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 16.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT**

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Rekomendacji i uzasadnienie
Rytuksymab	Rekomendacja Prezesa 2014	Negatywna	<p>Leczenie indukcyjne chorych na chłoniaka grudkowego, leczenie podtrzymujące po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne chłoniaka grudkowego, leczenie chorych na chłoniaka grudkowego w fazie nawrotu lub oporności na leczenie po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne, leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1 400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, kod EAN<sup>11</sup>: 5902768001099, w podaniu podskórnym, w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1 400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, (EAN: 5902768001099) we wskazaniu: leczenie chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”.</p> <p>Niskiej i średniej jakości dowody naukowe wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy stosowaniem terapii z wykorzystaniem rytuksymabu w podaniu podskórnym a stosowanym w podaniu dożylnym. Dostępne dowody naukowe pochodzą z badań klinicznych przeprowadzonych na niewielkich grupach chorych i wskazują na istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie rytuksymabu s.c. względem postaci i.v. występowania zdarzeń</p>

<sup>11</sup> ang. *European Article Number* – Europejski Kod Towarowy

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Rekomendacji i uzasadnienie
				niepożądanych związanych z leczeniem, oraz w odniesieniu do reakcji związanych z podaniem leku, szczególnie reakcji w miejscu wkłucia. Bezpieczeństwo stosowania leku jest niezwykle istotne, gdyż jego podanie może wiązać się z reakcjami anafilaktycznymi. Rytuksymab w postaci podskórnej został zarejestrowany w marcu b.r i aktualnie nie jest finansowany w żadnym z krajów Unii Europejskiej.
	Rekomendacja Prezesa 2012	Pozytywna	<p>Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III/IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią;</p> <p>terapia podtrzymująca u dorosłych chorych po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego;</p> <p>chorzy na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✦ u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III/IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią;</li> <li>✦ jako terapii podtrzymującej po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego u dorosłych chorych;</li> <li>✦ u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP</li> </ul> <p>realizowanych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje pozostawienie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)”:</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Rekomendacji i uzasadnienie
				<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III/IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią;</li> <li>⊕ jako terapii podtrzymującej po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego u dorosłych chorych;</li> <li>⊕ u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP</li> </ul> <p>realizowanych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.</p> <p>Dostępne dowody wskazują, iż terapia rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią, w wyżej wymienionych wskazaniach posiada udowodnioną skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Ponadto koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość spełnia kryteria opłacalności.</p>
Ibrytumomab tiuksetan	Rekomendacja Prezesa 2014	Pozytywna	<p>Chorzy na chłoniaka nieziarniczego grudkowego,            chorzy na chłoniaka grudkowego z małych komórek z wpuklonym jądrem,            chorzy na chłoniaka grudkowego mieszanego z małych komórek z wpuklonym jądrem i z dużych komórek,            chorzy na chłoniaka grudkowego z dużych komórek,            chorzy na inne postacie chłoniaka nieziarniczego grudkowego,            chorzy na chłoniaka nieziarniczego grudkowego, nieokreślonego.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie ibrytumomabu tiuksetanu 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 (chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” (zgodnie z pismem MZ-PLA-460-19199-118/DJ/14).</p>



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Rekomendacji i uzasadnienie
				<p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie świadczenia obejmującego podanie ibrytumomabu tiuksetanu 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”. Należy zaznaczyć, że zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zastosowanie Zevalinu® (ibrytumomab tiuksetanu) wymaga wcześniejszego podania rytuksymabu, co warunkuje skuteczność terapii.</p> <p>Ibrytumomab tiuksetanu jest innowacyjną technologią medyczną stosowaną w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem. Odnalezione badania kliniczne potwierdzające użyteczność ibrytumomabu tiuksetanu w chłoniakach są niskiej jakości, jednakże należy mieć na uwadze fakt, że jest to leczenie pozwalające na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych z grudkowym chłoniakiem nieziarnicznym.</p> <p>Leczenie ibrytumomabem tiuksetanu wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkiej, długotrwałej cytopenii oraz zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku, w wyniku ekspozycji na 90Y (informacja Agencji ds. Żywności i Leków w USA – 2013).</p> <p>Więcej argumentów przemawia za zastosowaniem tej technologii w leczeniu chłoniaka opornego na leczenie niż w leczeniu konsolidacyjnym.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Rekomendacji i uzasadnienie
				<p>Mając na względzie przeprowadzone analizy oraz zapis stanowiska Rady Przejrzystości, w ocenie Prezesa 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 tiuksetan 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 2011	Negatywna	Wcześniej nieleczeni chorzy z chłoniakiem grudkowym	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin® (ibritumomab tiuksetan)”, rozumianego jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Nie jest znana metoda umożliwiająca trwałe wyleczenie chłoniaka grudkowego. Leczenie konsolidacyjne przyczynia się do poprawy jakości życia w uzyskanej remisji po pierwszym rzucie terapii indukcyjnej oraz stanowi szansę na eradykację wykrywalnej lub niewykrywalnej choroby resztkowej. Natomiast leczenie podtrzymujące rytuksymabem ma na celu utrzymanie remisji oraz opóźnienie progresji choroby.</p> <p>W jedynym opublikowanym badaniu z randomizacją, dotyczącym przedmiotowej technologii nie wykazano korzystnego wpływu terapii na przeżycie całkowite i jakość życia pacjentów.</p> <p>Podnoszone w szeregu doniesień znaczne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz liczne negatywne rekomendacje</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Rekomendacji i uzasadnienie
				dotyczące finansowania ibrytumomabu tiuksetan w innych krajach, uzasadniają potrzebę zachowania daleko idącej ostrożności odnośnie finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych.

---

## Komparator

### Przedstawienie technologii opcjonalnych

Na podstawie odnalezionych wytycznych wyłoniono terapie zalecane do zastosowania w opisywanej populacji chorych:

---

#### TERAPIA INDUKCYJNA

---

Przede wszystkim zalecane są:

- ⊕ CHOP + RTX;
- ⊕ BEN + RTX;
- ⊕ CVP + RTX.

Ponadto wskazywane są także:

- ⊕ chlorambucyl ± RTX;
- ⊕ cyklofosfamid ± RTX;
- ⊕ chlorambucyl + deksametazon;
- ⊕ FC (skrócony kurs) ± RTX;
- ⊕ FM (skrócony kurs) ± RTX;
- ⊕ fludarabina ± RTX;
- ⊕ CHVPi ± RTX;
- ⊕ CCdA ± RTX;
- ⊕ ibrytumomab tiuksetan ± RTX;
- ⊕ lenalidomid ± RTX;
- ⊕ MCP ± RTX;
- ⊕ immunoterapia;
- ⊕ RTX w monoterapii;
- ⊕ radioimmunoterapia;
- ⊕ immunoterapia ± chemioterapia + IFRT;
- ⊕ IFRT.

---

#### TERAPIA PODTRZYMUJĄCA:

---

Zalecany przede wszystkim jest:

- ⊕ RTX w monoterapii.

Ponadto, można rozważyć zastosowanie:

- ⊕ radioimmunoterapii;
  - ⊕ interferonu;
  - ⊕ obserwacji.
-

Ponadto, na podstawie danych z NFZ, ustalono jakie terapie stosowane są u chorych na chłoniaka grudkowego w stopniu zaawansowania III lub IV w ramach programu lekowego *Leczenie chłoniaków złośliwych* w ramach terapii skojarzonej z RTX. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**  
**Leki stosowane w ramach programu lekowego *Leczenie chłoniaków złośliwych***

Rok realizacji programu lekowego	Najczęściej stosowane terapie wraz z RTX	Liczba chorych z FL
2012	Cyklofosfamid pozajelitowo	229
	Winkrystyna pozajelitowo	205
	Ondansetron pozajelitowo	204
	Dokсорubicyna pozajelitowo	130
2013	Cyklofosfamid pozajelitowo	410
	Ondansetron pozajelitowo	385
	Winkrystyna pozajelitowo	384
	Dokсорubicyna pozajelitowo	238
2014	Cyklofosfamid pozajelitowo	396
	Winkrystyna pozajelitowo	375
	Ondansetron pozajelitowo	371
	Dokсорubicyna pozajelitowo	239
2015	Ondansetron pozajelitowo	388
	Cyklofosfamid pozajelitowo	378
	Winkrystyna pozajelitowo	370
	Dokсорubicyna pozajelitowo	225
2016	Ondansetron pozajelitowo	439
	Cyklofosfamid pozajelitowo	397
	Winkrystyna pozajelitowo	386
	Dokсорubicyna pozajelitowo	247

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z NFZ [12]

Zgodnie z danymi przedstawionymi w powyższej tabeli najczęściej stosowane są cyklofosfamid, dokсорubicyna i winkrystyna. Leki te wchodzą w skład najczęściej zalecanych schematów chemioterapii, czyli CHOP i CVP. Z kolei dane dotyczące stosowania bendamustyny pojawiają się dopiero od 2015 r. (17 chorych w 2015 r i 34 chorych w 2016 r.). Można przypuszczać, że w kolejnych latach więcej chorych będzie przyjmowało bendamustynę wraz z RTX.

---

Przeanalizowano także refundację leków stosowanych u chorych na FL. W opisywanym wskazaniu finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące terapie przedstawione w tabeli poniżej.

---

**Tabela 18.**  
**Terapie finansowane ze środków publicznych w Polsce**

Dostępne w ramach programu lekowego		Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym		Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych**		Dostępne w ramach katalogu radioterapii
CHEM+RTX→RTX	<p>Finansowany we wskazaniu: Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy), w III/IV stopniu zaawansowania u dorosłych ze stanem sprawności 0-2 wg WHO. Leczenie indukcyjne i podtrzymujące.</p>	<p>Asparagina Siarczan bleomycyny Karboplatyna Chlorambucyl Cisplatyna Kladrybina Cyklofosfamid Cytarabina Cytarabina (zawiesina do wstrzykiwań) Dakarbazyna Dokсорubicyna Dokсорubicyna liposomalna Epirubicyna Etopozyd Fludarabina Ifosfamid Mitoksantron Interferon alfa-2b Melfalan Merkaptopuryna Metotreksat Pegaspargaza</p>	<p>Finansowane we wskazaniu: Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy)</p>	<p>Prednizon Chlorambucyl Cyklofosfamid Deksametazon</p>	<p>Finansowane we wskazaniu: Nowotwory złośliwe</p>	Radioterapia

Dostępne w ramach programu lekowego		Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym		Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych**		Dostępne w ramach katalogu radioterapii
		<p>Pteryksafor Tiotepa Tioguanina Winblastyna Winkrystyna</p>				
		Bendamustyna	<p>Finansowana we wskazaniu: Chłoniak z małych wpuklonych (szczelinowatych = <i>cleaved</i>) komórek, guzkowy. Chłoniak mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = <i>cleaved</i>) i wielkich komórek, guzkowy. Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego.</p> <p>W przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia m.in. przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny* – leczenie I linii.</p>			



---

\*czyli m.in. doksorubicyna, epirubicyna, mitoksantron

\*\*przedstawiono tylko terapie zalecane przez wytyczne ze względu na bardzo dużą liczbę leków

Źródło: opracowanie własne na podstawie obwieszczenia MZ [35] i Zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ [44]

---

## Uzasadnienie wyboru komparatora

AOTMiT [1] 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* [12] 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) [13] 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.

W opisywanym wskazaniu zalecanymi opcjami terapeutycznymi są przede wszystkim: jako terapia indukcyjna: CHOP + RTX, BEN + RTX oraz CVP + RTX i jako terapia podtrzymująca: RTX w monoterapii.

Z kolei finansowane ze środków publicznych są:

- ⊕ CHEM+RTX→RTX – w ramach programu lekowego *Leczenie chłoniaków złośliwych*.
  - ⊕ CHEM: asparagina, siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladrybina, cyklofosfamid, cytarabina, cytarabina (zawiesina do wstrzykiwań), dakarbazyna, deksametazon, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, ifosfamid, mitoksantron, interferon alfa-2b, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, pleryksafor, tiotepa, tioguanina, winblastyna, winkrystyna.
  - ⊕ prednizon;
  - ⊕ radioterapia – w ramach katalogu radioterapii.
-

Wszystkie schematy chemioterapii głównie zalecane do stosowania w skojarzeniu z RTX są finansowane ze środków publicznych w Polsce, tj. CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) i bendamustyna.

**W związku z tym, że jedną z najczęściej zalecanych w wytycznych terapii jest CHEM+RTX i że jest ona finansowana w Polsce, uznano, iż w analizowanej populacji chorych komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanym ze środków publicznych jest rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wraz z RTX w monoterapii w leczeniu podtrzymującym (RTX+CHEM→RTX).**

Dane uzyskane z NFZ potwierdzają powyższy wybór.

Oceniana interwencja, podobnie jak komparator, będzie stosowana w leczeniu indukcyjnym w skojarzeniu z chemioterapią. Jako chemioterapia zastosowane będą BEN, CHOP i CVP.

## Opis komparatorów

### 1..1.1. Rytuksymab

Opis komparatora wykonano na podstawie *ChPL MabThera*® [9].

Produkt leczniczy MabThera® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 2 czerwca 2008 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited [9].

Produkt MabThera® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Jeden ml zawiera 10 mg rytuksymabu, a każda fiolka zawiera 500 mg rytuksymabu (MabThera® 500 mg) albo 100 mg rytuksymabu (MabThera® 100 mg). Produkt MabThera® dostępny jest także w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych. Jeden ml zawiera 120 mg rytuksymabu. Każda fiolka zawiera 1400 mg/11,7 ml rytuksymabu [9].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

**Tabela 19.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego MabThera®**

<b>Kod ATC</b>	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC02
<b>Działanie leku</b>	Rytuksymab wiąże się swoiście z przezłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków nieziarnicznych (NHL) z komórek B. W wyniku związania się RTX z CD20 dochodzi do uruchomienia mechanizmów lizy komórki.
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	<p>Produkt leczniczy MabThera® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ <u>chłoniaki nieziarnicze</u> – w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP u chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, w monoterapii u chorych w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, w leczeniu podtrzymującym chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne;</li> <li>⊕ <u>przewlekła białaczka limfocytowa</u> – w skojarzeniu z chemioterapią u wcześniej nieleczonych chorych oraz chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby;</li> <li>⊕ <u>reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</u> – w skojarzeniu z metotreksatem u dorosłych chorych z ciężkim, aktywnym RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny, w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (TNF);</li> <li>⊕ <u>ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń</u> – w skojarzeniu z glikokortykosteroidami u dorosłych chorych w celu indukcji remisji.</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	<p>Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zalecanej pacjentowi postaci (dożylniej lub podskórnej). Podawanie leku musi odbywać się pod nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.</p> <p><u>MabThera® koncentrat do sporządzenia r-ru do infuzji</u></p> <p>We wskazaniu nieziarnicze chłoniaki grudkowe w terapii skojarzonej zalecana dawka wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na cykl przez nie więcej niż 8 cykli. W terapii podtrzymującej u chorych wcześniej nie leczonych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 2 miesiące przez najwyżej 2 lata.</p> <p><u>MabThera® r-r do wstrzykiwań podskórnych</u></p> <p>Zalecana stała dawka produktu MabThera® w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych stosowana u pacjentów dorosłych wynosi 1400 mg niezależnie od powierzchni ciała pacjenta. Przed rozpoczęciem podawania produktu MabThera® w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych wszyscy pacjenci muszą najpierw dożylnie otrzymać pełną dawkę produktu MabThera® w postaci roztworu do wlewów dożylnych.</p>
<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>	<p>Finasowanie w ramach programu lekowego <i>Leczenie chłoniaków złośliwych</i>, w ramach programu lekowego <i>Leczenie RZS i MIZS<sup>12</sup> o przebiegu agresywnym</i></p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatnie</p>

Źródło: opracowano na podstawie *ChPL MabThera®* [9]

<sup>12</sup> MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

## Działania niepożądane

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami leku u pacjentów otrzymujących produkt MabThera® były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1% po 8 dawkach produktu MabThera® [9].

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące objawów niepożądanych uzyskane w badaniach klinicznych oraz porejestacyjnych z zastosowaniem rytuksymabu [9].

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. Działania niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana” [9].

**Tabela 20.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych**

Kategoria (kod ICD-10)	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (ICD-10: A, B)	Zakażenia bakteryjne, wirusowe, zapalenie oskrzeli*	Bardzo często
	Posocznica, zapalenie płuc*, zakażenia z gorączką*, półpasiec*, zakażenia układu oddechowego*, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, ostre zapalenie oskrzeli*, zapalenie zatok przynosowych*, wirusowe zapalenie wątroby typu B1	Często
	Poważne zakażenia wirusowe, zakażenia wywołane <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Rzadko
	PML	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego (ICD-10: I)	Neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką*, trombocytopenia*	Bardzo często
	Niedokrwistość, niedokrwistość plastyczna*, granulocytopenia*	Często
	Zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia	Niezbyt często
	Przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy	Bardzo rzadko

Kategoria (kod ICD-10)	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
	Późna neutropenia	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego (ICD-10: D)	Działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczynioruchowy	Bardzo często
	Nadwrażliwość	Często
	Anafilaksja	Rzadko
	Zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin, choroba posurowicza	Bardzo rzadko
	Związana z wlewem ostra odwracalna małopłytkowość	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (ICD-10: E)	Hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia	Często
Zaburzenia psychiczne (ICD-10: F)	Depresja, nerwowość	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego (ICD-10: G)	Parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój	Często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
	Neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzewego <sup>1</sup>	Bardzo rzadko
	Neuropatia nerwów czaszkowych, utrata innych zmysłów <sup>1</sup>	Częstość nieznana
Zaburzenia oka (ICD-10: H)	Zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek	Często
	Ciężka utrata widzenia <sup>1</sup>	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika (ICD-10: H)	Szumy uszne, ból ucha	Często
	Utrata słuchu <sup>1</sup>	Częstość nieznana
Zaburzenia serca (ICD-10: I)	Zawał serca <sup>*2</sup> , arytmia, migotanie przedsionków*, tachykardia, zaburzenia sercowe*	Często
	Niewydolność lewokomorowa*, częstoskurcz nadkomorowy*, częstoskurcz komorowy*, dławica piersiowa*, niedokrwienie mięśnia serca*, bradykardia	Niezbyt często
	Ciężkie zaburzenia sercowe <sup>2</sup>	Rzadko
	Niewydolność serca <sup>2</sup>	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe (ICD-10: I)	Nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie	Często
	Zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklastyczne zapalenie naczyń	Bardzo rzadko

Kategoria (kod ICD-10)	Działania niepożądane ogółem	Częstość występowania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ICD-10: J)	Skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa	Często
	Astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja	Niezbyt często
	Śródmiąższowa choroba płuc	Rzadko
	Niewydolność oddechowa	Bardzo rzadko
	Nacieki płucne	Częstość nieznaną
Zaburzenia żołądka i jelit (ICD-10: K)	Nudności	Bardzo często
	Wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła	Często
	Powiększenie obwodu brzucha	Niezbyt często
	Perforacja żołądka lub jelit <sup>3</sup>	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (ICD-10: L)	Świąd, wysypka, łysienie*	Bardzo często
	Pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry*	Często
	Poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksycznorozpływna naskórka (zespół Lyella) <sup>3</sup>	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (ICD-10: M)	Wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych (ICD-10: N)	Niewydolność nerek	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ICD-10: V-Z)	Gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy	Bardzo często
	Ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie*, dreszcze*, niewydolność wielonarządowa*	Często
	Ból w miejscu wkłucia	Niezbyt często
Badania diagnostyczne (ICD-10: R)	Obniżony poziom IgG	Bardzo często

\* W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniało działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych symbolem „\*”, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane (≥ stopnia 3 wg kryteriów toksyczności NCI<sup>13</sup>). Odnotowano jedynie najwyższe częstości występowania obserwowane w badaniach

1 - objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii nerwów czaszkowych. Pojawiały się w różnym okresie, nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia produktem MabThera®.

2 - obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem. 3 - w tym przypadki zakończone zgonem.

<sup>13</sup> ang. *National Cancer Institute* – Krajowy Instytut ds. Raka

---

Źródło: opracowano na podstawie *ChPL MabThera*® [9] i Międzynarodowej Klasyfikacji Kodów i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) [33]

---



---

### **1..1.2. Wielolekowe schematy chemioterapii**

W ramach niniejszej analizy, jako komparator dla obinutuzumabu wskazano rytuksymab w skojarzeniu z następującymi schematami chemioterapii: BEN, CHOP, CVP.

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

Tabela 21.

**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
Bendamustyna	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące <b>Kod ATC:</b> L 01 AA 09</p> <p><b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 3 września 2010 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Astellas Pharma GmbH</p> <p><b>Działanie leku:</b> działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze bendamustyny 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.</p> <p><b>Zarejestrowane wskazanie:</b> Bendamustyna jest stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w chłoniakach nieziarniczych o powolnym przebiegu, szpiczaku mnogim, przewlekłej białaczce limfocytowej.</p> <p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</b> należy podawać we wlewie dożylnym przez 30–60 minut. Podawanie leku musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych.</p> <p><b>Działania niepożądane (kod ICD-10):</b> występujące bardzo często: zakażenia oportunistyczne, w tym wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B (kod ICD-10: A, B), leukopenia i trombocytopenia (kod ICD-10: I), ból głowy (kod ICD-10: G), nudności i wymioty (kod ICD-10: K), zapalenie błon śluzowych, osłabienie i gorączka (kod ICD-10: V-Z), niski poziom hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika (kod ICD-10: R).</p>	<p>Zgodnie z Zarządzeniem Nr 95/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, bendamustyna 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 powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia:</p> <ul 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> </ul> <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 fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko.</p>	<p>Zgodnie z Zarządzeniem Nr 95/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, cyklofosfamid jest finansowany w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A.</p>

Opcja terapeutyczna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
	<p><b>Zarejestrowane wskazanie:</b> Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w chłoniakach złośliwych (tj. chłoniak nieziarniczny, ziarnica złośliwa, szpiczak mnogi). Pozostałe wskazania obejmują: lite guzy złośliwe wywołujące (lub nie) przerzuty (np. 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> <p><b>Działania niepożądane (kod ICD-10):</b> występujące bardzo często: zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia i neutropenia (kod ICD-10: I), immunosupresja (kod ICD-10: D), nudności i wymioty (kod ICD-10: K), łysienie (kod ICD-10: L), zapalenie pęcherza i krwinkomocz (kod ICD-10: N), gorączka (kod ICD-10: V-Z).</p>	<p>Finasowanie w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatnie</p>
Doksorubicyna	<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 doksorubicyny wykazano na kilku modelach zwierzęcych. Chociaż skuteczność doksorubicyny została potwierdzona u ludzi, nie ustalono jednoznacznie mechanizmu przeciwnowotworowego działania doksorubicyny 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> Doksorubicyna 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> Doksorubicynę 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</p>	<p>Zgodnie z Zarządzeniem Nr 95/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, doksorubicyna 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>

Opcja terapeutyczna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
	<p>dożylnych, zawierającym chlorek sodu i glukozę. Najczęściej zalecana dawka doksorubicyny w monoterapii wynosi 60 – 75 mg/m<sup>2</sup> w infuzji dożylniej, podawana co trzy tygodnie. Podczas podawania produktu leczniczego jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o podobnym działaniu toksycznym dawkę należy zmniejszyć.</p> <p><b>Działania niepożądane (kod ICD-10):</b> występujące bardzo często: zakażenia (kod ICD-10: A, B), zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, niedotlenienie lub martwica tkanek i gorączka neutropeniczna (kod ICD-10: I), zakrzepowe zapalenie żył (kod ICD-10: I), nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błon śluzowych, biegunka (kod ICD-10: K), miejscowe działania toksyczne, oddzielenie się paznokci od łożyska, osutka, rumień, nadwrażliwość na światło, łysienie (kod ICD-10: L), dreszcze, osłabienie i gorączka (kod ICD-10: V-Z), bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca, nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowa aktywność aminotransferaz, zwiększenie masy ciała (kod ICD-10: R).</p>	
Prednizon	<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.</p> <p><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, oporne 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.</p>	<p>Zgodnie z <i>Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 r.</i> prednizon jest finansowany w ramach listy <i>Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.</i></p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatnie we wskazaniu nowotwory złośliwe/ryczałt we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p>

Opcja terapeutyczna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
	<p>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><b>Działania niepożądane:</b> Krótkotrwałe stosowanie prednizonu, podobnie jak innych kortykosteroidów, tylko wyjątkowo prowadzi do działań niepożądanych.</p>	
Winkrystyna	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> środki przeciwnowotworowe, alkaloidy <i>Vinca</i> i analogi <b>Kod ATC:</b> L 01 CA 02</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 cytostatykiem hamującym tworzenie się w komórce wrzeciona kariokinetycznego, co prowadzi to zatrzymania mitozy w stadium metafazy. Winkrystyna wiążąc się z wewnątrzkomórkowym białkiem – tubuliną 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 cytostatycznego 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><b>Działania niepożądane (kod ICD-10):</b> występujące bardzo często: łysienie – odwracalne po odstawieniu leku (kod ICD-10: L).</p>	<p>Zgodnie z Zarządzeniem Nr 95/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, winkrystyna jest finansowana w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii <b>CZĘŚĆ A.</b></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 95/2017/DGL* oraz Charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych [4, 5, 6, 8, 10, 35, 43]

---

## Niezaspokojone potrzeby chorych

Jako leczenie z wyboru u chorych na FL najczęściej stosowane są schematy chemioterapii zawierające rytuksymab. Jednak chłoniak grudkowy (zwłaszcza w stopniu zaawansowanym) jest uważany za nieuleczalny, a u chorych występują okresy remisji i nawrotów choroby, przy czym czas odpowiedzi na leczenie ulega skróceniu przy każdym kolejnym nawrocie choroby. Dlatego też w tej grupie 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 [34].

Obinutuzumab to pierwsze w swojej klasie rekombinowane, humanizowane, poddane glikoinżynierii 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 CHEM pozwala na połączenie działania terapii celowanej na antygen CD20 i chemioterapii [34].

---

---

## Efekty zdrowotne

AOTMiT [3] 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:

- ⊕ przeżycie wolne od progresji choroby;
- ⊕ odpowiedź na leczenie (w tym ocena obecności choroby resztkowej);
- ⊕ przeżycie całkowite chorych;
- ⊕ czas do wystąpienia zdarzeń związanych z chorobą lub leczeniem;
- ⊕ jakość życia związana z chorobą;
- ⊕ profil 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.

---

---

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji (chyba że uzasadnione będzie pokazanie krótszych okresów obserwacji). Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT 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 m.in. o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona 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 walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *posthoc*. 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.

---



---

## 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 wyznaczonego komparatora.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [3], *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* [38] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [22].

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 umożliwia 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 chemioterapią, a następnie w monoterapii istnieje badanie *GALLIUM* – publikacja *Marcus 2017* (badanie trwające) [32]. Jest to randomizowane, otwarte,

---

---

wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone z udziałem 1202 dorosłych chorych na FL wymagających leczenia (do badania włączono i oddzielnie zrandomizowano także chorych na MZL<sup>14</sup>). Rekrutowano chorych w stadium zaawansowania III/IV lub II (z dużą masą guza >7 cm) oraz ze stanem sprawności ECOG w zakresie 0-2.

Badanie to umożliwia bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (leczenie indukcyjne) a następnie obinutuzumabu stosowanego w monoterapii (leczenie podtrzymujące) względem rytuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (leczenie indukcyjne) a następnie w monoterapii (leczenie podtrzymujące).

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.

## Kierunki analiz

### Analiza kliniczna

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

Przeгляд 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 [3], 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*

---

<sup>14</sup> ang. *marginal zone lymphoma* – chłoniak strefy brzeżnej

---

(CRD, Centrum Przelądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia). Ponadto, doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w bazach EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* i *EU Clinical Trials Register*.

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>15</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA, URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), 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.

## Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce obinutuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego: leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C.82, C.83)*.

---

<sup>15</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Gazyvaro® względem zdefiniowanego w analizie klinicznej komparatora wybranego zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [40] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [38].

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 komparator 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).

---

---

## 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 chemioterapią, 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 chłoniaków złośliwych (ICD-10 C.82, C.83). 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 chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie indukcyjne 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.

---

## Załączniki

### Projekt Programu Lekowego

#### LECZENIE 1. LINII CHŁONIAKA GRUDKOWEGO OBINUTUZUMABEM (ICD-10 C 82)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji:</b></p> <p>Do leczenia kwalifikowani są wcześniej nieleczeni pacjenci z chłoniakiem grudkowym spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> roku życia;</li> <li>potwierdzony histologicznie zaawansowany chłoniak grudkowy;</li> <li>stan ogólny według WHO 0 - 2;</li> </ol> <p><b>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>czynne zakażenie HBV lub HCV (w przypadku pozytywnych wyników badań serologicznych w kierunku</li> </ol>	<p><b>Dawkowanie:</b></p> <p><b>1) Chłoniak złośliwy typu grudkowego wymagający leczenia – leczenie indukcyjne:</b></p> <p><i>Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z chemioterapią)</i></p> <p><i>Cykl 1</i></p> <p>Obinutuzumab w dawce 1000 mg w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1, 8. i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym;</li> <li>ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi);</li> <li>badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);</li> <li>badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA;</li> <li>badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku</li> </ol>

<p>wirusowego zapalenia wątroby pacjent powinien być skonsultowany przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych);</p> <p>2) aktywność AST lub ALT przekraczająca ponad 5 razy wartość górnej granicy normy dla danego laboratorium;</p> <p>3) stężenie bilirubiny przekraczające 3 razy wartość górnej granicy normy dla danego laboratorium;</p> <p>4) niewyrównana niewydolność krążenia;</p> <p>5) niewyrównana niewydolność wieńcowa;</p> <p>6) inne czynne, ciężkie zakażenia;</p> <p>7) ciąża.</p> <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 6-8 cykli w zależności od zastosowanej chemioterapii, zaś maksymalny czas leczenia podtrzymującego wynosi 2 lata.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu:</b></p>	<p><i>Cykle 2-6 lub 2-8 (w zależności od zastosowanego schematu chemioterapii)</i></p> <p>Obinutuzumab w dawce 1000 mg w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego cyklu leczenia.</p> <p>Leczenie indukcyjne obejmuje nie więcej niż 8 cykli.</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>	<p>badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA</p> <p>6) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <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 w surowicy krwi;</li> <li>3) stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi ;</li> <li>4) elektrolity (stężenie sodu i potasu w surowicy krwi);</li> <li>5) aktywność AST, ALT;</li> <li>6) stężenie bilirubiny w surowicy krwi.</li> </ol> <p>Badanie przeprowadzane w przypadku podejrzenia progresji choroby, jednak nie wcześniej niż po 2 cyklach leczenia lub po zakończeniu leczenia indukcyjnego:</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) 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, związanych z leczeniem obinutuzumabem;</li> <li>3) progresja choroby w trakcie leczenia, oceniana po podaniu co najmniej 2 cykli leczenia;</li> <li>4) rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML);</li> <li>5) czynne zakażenie HBV lub HCV;</li> <li>6) ciąża.</li> </ol>		<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 OW 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 elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>
---	--	--



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

**Tabela 22.**

**Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ***

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

---

## Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 dla kodu C.82 według WHO .....	18
Tabela 2. Klasyfikacja patomorfologiczna FL według WHO .....	19
Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków według skali Ann Arbor .....	20
Tabela 4. Stopień zaawansowania klinicznego według Ann Arbor z modyfikacją Costwold .	21
Tabela 5. Wskazania do rozpoczęcia terapii u chorych na chłoniaka grudkowego według kryteriów GELF i BNL .....	26
Tabela 6. Skala oceny podstawowych czynności życiowych (skala Katza) ADL .....	27
Tabela 7. Skala oceny złożonych czynności życia codziennego (skala Lawtona-Brody'ego) IADL .....	28
Tabela 8. Porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI2 .....	36
Tabela 9. Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od grupy ryzyka według FLIPI i FLIPI2 .....	37
Tabela 10. Liczba zachorowań i zgonów z powodu chłoniaka grudkowego w latach 1999-2014 w Polsce .....	38
Tabela 11. Liczba chorych nowozdiagnozowanych leczonych w ramach Programu lekowego leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C.82) w ujęciu rocznym .....	39
Tabela 12. Oszacowanie populacji docelowej.....	40
Tabela 13. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia wcześniej nieleczonych chorych na chłoniaka grudkowego.....	46
Tabela 14. Premedykacja stosowana przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Gazyvaro® w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem u chorych na FL .....	58

---

---

Tabela 15. Standardowa prędkość wlewu w przypadku braku nadwrażliwości/reakcji związanych z infuzją u chorych z FL.....	61
Tabela 16. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT .....	76
Tabela 17. Leki stosowane w ramach programu lekowego Leczenie chłoniaków złośliwych	83
Tabela 18. Terapie finansowane ze środków publicznych w Polsce .....	84
Tabela 19. Charakterystyka produktu leczniczego MabThera® .....	89
Tabela 20. Częstość występowania działań niepożądanych .....	90
Tabela 21. Charakterystyka substancji wchodzących w skład schematów chemioterapii rozważanych jako komparatory dla produktu leczniczego Gazyvaro® (wraz z analizą sposobu finansowania i poziomu odpłatności) .....	94
Tabela 22. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ .....	109

---

---

## 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, *Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan) w leczeniu konsolidacyjnym chłoniaka grudkowego. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej*, Warszawa 2011, 1-46
  3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
  4. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicin-Ebewe®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8795> (data dostępu 02.10.2017 r.)
  5. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2202> (data dostępu 02.10.2017 r.)
  6. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®*, [http://leki.urpl.gov.pl/files/26\\_Endoxan50.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Endoxan50.pdf) (data dostępu 18.08.2017 r.)
  7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gazyvaro®* (otrzymana od Zamawiającego)
  8. *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 02.10.2017 r.)
  9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®*, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf) (data dostępu 02.10.2017 r.)
  10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Vincristin-Richter®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7057> (data dostępu 02.10.2017 r.)
-

- 
11. Cwynarski K., *Guidelines for the management of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma in adults*, London Cancer North and West 2015
  12. Dane udostępnione przez NFZ 25 maja 2017 r. Znak pisma: DGL.4502.108.2017
  13. Deptała A., *Jak leczę chorego z rozpoznany de novo chłoniakiem grudkowym?*, Via Medica 2010; 1 (4) 320–329;
  14. ECOG Common Toxicity Criteria, [http://www.ecog.org/general/common\\_tox.html](http://www.ecog.org/general/common_tox.html) (data dostępu 02.10.2017 r.)
  15. European Medicines Agency, *Committee for medicinal products for human use, Draft agenda of the meeting on 23-26 January 2017*, styczeń 2017, 1-92
  16. European Medicines Agency, *Committee for Orphan Medicinal Products. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorization. Gazyvaro*, 2016, 1-2; [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2015/07/human\\_orphan\\_001602.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2015/07/human_orphan_001602.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b) (data dostępu 02.10.2017 r.)
  17. European Medicines Agency, *European public assessment reports. Gazyvaro*, 2016, 1-3
  18. European Society for Medical Oncology, *Follicular Lymphoma: A Guide For Patients*, 2014, 1-29
  19. Federico M., Vitolo U., Zinzani P.L. i in., *Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases*, Blood 2000; 3 (95): 783-789
  20. GALLIUM; protokół do badania klinicznego
  21. Hernandez-Ilizaliturri F. J., *Hodgkin Lymphoma Staging*, <http://emedicine.medscape.com/article/2007081-overview> (data dostępu 02.10.2017 r.)
  22. 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 02.10.2017 r.)
  23. Drapała A., Karczewicz E., Zalewska H. i in. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, *Hematologia Onkologiczna – Aspekty Kliniczne, Ekonomiczne I Systemowe*, Warszawa 2015, 1-92
-

- 
24. Klasyfikacja ICD-10 dla kodu C82 według WHO, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96> (data dostępu 02.10.2017 r.)
25. 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 02.10.2017 r.)
26. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/chloniaki-nie-hodgkina/#q> (data dostępu 02.10.2017 r.)
27. Kwestionariusz FACT-Lym, <http://www.facit.org/facitorg/questionnaires>, (data dostępu 02.10.2017 r.)
28. Kwestionariusz oceny jakości życia, wersja polska do użytku w Polsce (Polish version for Poland), EuroQol Group EQ-5D™ 2009; <http://cpup.se/wp-content/uploads/2017/02/EQ-5D-5L-Polska-Poland.pdf> (data dostępu 02.10.2017 r.)
29. Lech-Marańda E., *Chłoniak grudkowy*, Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2013; 2 (2): 878-888
30. Lister T. A., Crowther D., Sutcliffe S. B. i in. *Report of a Committee Convened To Discuss the Evaluation and Staging of Patients with Hodgkin's Disease: Cotswolds Meeting*, J Clin Oncol 1989; 7: 1630-1636; [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.1989.7.11.1630?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.1989.7.11.1630?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed) (data dostępu 02.10.2017 r.)
31. Lymphoma Association, *Follicular Lymphoma*, <http://www.nhs.uk/ipgmedia/national/Lymphoma%20Association/Assets/Follicularlymphoma.pdf> (data dostępu 02.10.2017 r.)
32. Marcus R., Davies A., Ando K. i in., *Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma*, N Engl J Med 2017;377:1331-44
33. Międzynarodowa Klasyfikacja Kodów i Problemów Zdrowotnych (ICD-10); <http://icd10.pl/> (data dostępu 02.10.2017 r.)
-

- 
34. 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
  35. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2017 r.*
  36. Oken M. M., Creech R. H., Tormey D. C. i in., *Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group*, Am J Clin Oncol 1982; 5: 649-655
  37. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii, <http://85.128.14.124/Krn/> (data dostępu 02.10.2017 r.)
  38. *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*
  39. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
  40. *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
  41. Walewski Jan, *Nowotwory układu chłonnego*, Warszawa 2011, 1-256
  42. WHO Performance status, [https://www.nbt.nhs.uk/sites/default/files/filedepot/incoming/WHO\\_Performance\\_Status.doc](https://www.nbt.nhs.uk/sites/default/files/filedepot/incoming/WHO_Performance_Status.doc) (data dostępu 02.10.2017 r.)
  43. *Zarządzenie Nr 95/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii*
  44. *Zarządzenie Nr 71/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne*
-

---

## Wytyczne i rekomendacje

45. Alberta Health Services, *Lymphoma*, March 2017, 1-110
  46. AOTMiT; Rekomendacja nr 234/2014 z dnia 3 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”
  47. AOTMiT; Rekomendacja nr 7/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab), finansowanego ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”
  48. AOTMiT; Rekomendacja nr 171/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. 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; C.82.2; C82.7 i C82.9, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej
  49. AOTMiT; Rekomendacja nr 30/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 23 maja 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin (ibritumomab tiuksetan)”, rozumianego jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej
  50. 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
  51. National Comprehensive Cancer Network, *B-cell Lymphomas*, Version 5. 2017
-



- 
52. National Institute for Health and Care Excellence, *Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management*, 20 July 2016, 1-25
53. National Institute for Health and Care Excellence, *Treating follicular lymphoma*, 2016, 1-9
54. North East London Cancer, *Guidelines for the management of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma in adults*, 2015, 1-87
55. 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 02.10.2017 r.)
56. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, *Chłoniak grudkowy*, 2013, 1-11
57. Servicio de Oncología Médica, *SEOM clinical guidelines for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma*, *Clin Transl Oncol* 2015, 17:1014–1019
-