



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 40/2011 z dnia 23 maja 2011 r.
w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
świadczenia opieki zdrowotnej (rozumianego jako wchodzące
w skład programu terapeutycznego chemioterapii
niestandardowej) „Leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji,
wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym
przy wykorzystaniu produktu leczniczego
Zevalin (ibritumomab tiuksetan)”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „Leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin (ibritumomab tiuksetan)” z wykazu świadczeń gwarantowanych.

Uzasadnienie

W opinii Rady Konsultacyjnej do oceny ibrytumomabu (Zevalin) w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym konieczne są dalsze badania. W jedynym dotąd opublikowanym badaniu z randomizacją, terapię ibrytumomabem (stosowanym w połączeniu z rytuksymabem) porównano z brakiem leczenia konsolidacyjnego. W badaniu tym nie wykazano korzystnego wpływu terapii ibrytumomabem na przeżycie całkowite ani na jakość życia pacjentów. Aktualny stan dowodów naukowych nie pozwala stwierdzić, czy w analizowanym wskazaniu oceniana terapia wykazuje przewagę nad aktualną praktyką kliniczną, tj. podtrzymującą terapią rytuksymabem, wskazuje natomiast na znaczne ryzyko działań niepożądanych, między innymi ostrego uszkodzenia szpiku kostnego. Koszt ocenianego świadczenia jest porównywalny do aktualnego standardu (2-letniej, podtrzymującej terapii rytuksymabem), ponadto zidentyfikowano liczne negatywne rekomendacje dotyczące finansowania ibrytumomabu ze środków publicznych w innych krajach.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan) w leczeniu konsolidacyjnym chłoniaka grudkowego” nr AOTM-OT-389¹.



Problem zdrowotny

Chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*) klasyfikowany wg ICD-10 jako C82 – chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy), jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych (NHL - *non-Hodgkin's lymphoma*). Występuje najczęściej u osób dorosłych w średnim wieku – mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 59 lat. Zachorowanie wśród kobiet jest nieznacznie częstsze niż u mężczyzn (1,7 : 1)¹⁻⁹.

Chłoniak grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek. W prawie wszystkich przypadkach FL (ok. 90%) występuje nadekspresja białka BCL-2, hamującego apoptozę w wyniku translokacji *t(14;18)+*. W obrazie klinicznym dominuje uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie śledziony, zajęcie szpiku i krwi obwodowej, często również nacieki pozawęzłowe (w tym w przewodzie pokarmowym, skórze i tkankach miękkich). W zależności od proporcji pomiędzy liczbą dużych transformowanych komórek linii B (centrocytów i centroblastów) oraz od typu nacieku, FL dzieli się na 3 stopnie patomorfologiczne (HP). Rozpoznanie HP uzupełnia się o stopień klinicznego zaawansowania choroby w skali z Ann Arbor, można również przeprowadzić badania immunofenotypowe, cytogenetyczne i molekularne¹⁻⁹.

Do następstw FL należą: obniżenie jakości życia, przewlekłe bóle, niezdolność do pracy, niezdolność do samodzielnej egzystencji, jak również przedwczesny zgon¹.

Chorzy bez leczenia przeżywają od kilku do kilkunastu lat (mediana przeżycia: 10-14 lat). Choroba ma przebieg nawrotowy, nawet po uzyskaniu całkowitej remisji. U części chorych następuje transformacja do postaci agresywnej (chłoniak rozlany z dużych komórek B; DLBCL - *Diffuse large B-cell lymphoma*)¹⁻⁹.

W Polsce chłoniak grudkowy stanowi ok. 7% NHL (w Europie Zachodniej i USA: 20-30%). Roczną liczbę nowych przypadków FL szacuje się na ok. 250, a chorobowość – na ok. 1000-1500 przypadków¹.

Obecna standardowa terapia

Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia jest wystąpienie objawów ogólnych chłoniaka, szybko postępująca progresja, cytopenie wtórne do wyparcia szpiku kostnego i miejscowo złośliwa lokalizacja chłoniaka. Celem leczenia jest zapewnienie choremu optymalnego komfortu życia poprzez zastosowanie metod pozwalających na skuteczne opanowanie dolegliwości/objawów lub zagrażających powikłań choroby przy zminimalizowaniu toksyczności, co wymaga uzyskania co najmniej częściowej remisji. U chorych rokujących wieloletnie przeżycie należy rozważyć możliwości uzyskania całkowitej remisji, a następnie leczenia konsolidacyjnego i/lub podtrzymującego, jako próby osiągnięcia długotrwałej remisji, a nawet hipotetycznego wyleczenia. W niektórych przypadkach, przy braku możliwości uzyskania długotrwałej remisji lub włączenia pacjenta do badania klinicznego, właściwym postępowaniem jest poprzestanie na obserwacji ambulatoryjnej¹⁻⁹.

W przypadkach zaawansowania CS I (bez zmiany masywnej) stosuje się napromienianie zajętej okolicy (IF-RT 30–36 Gy). Jako opcje można rozważyć również IF-RT w połączeniu z chemioterapią lub napromienianie pól rozszerzonych (EF-RT)².

W chorobie zaawansowanej (CS I ze zmianą masywną lub CS II-IV) standardem jest immunochemioterapia z udziałem rytuksymabu (rytuksymab + chemioterapia). Wśród opcji chemioterapii wielolekowej wymieniane są schematy z antracyklinami i analogami puryn (R-CVP – rytuksymab + cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; R-CHOP-21 – rytuksymab + cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; R-FC – rytuksymab + fludarabina, cyklofosfamid). Większość tak leczonych chorych przeżywa ponad 2 lata bez nawrotu, całkowite przeżycie 5-letnie szacowane jest na ponad 80%. Chemioterapia wielolekowa umożliwia szybsze uzyskanie odpowiedzi, ale jest bardziej toksyczna w krótkim terminie (dla szpiku, błon śluzowych, serca, obwodowego układu nerwowego). W niektórych przypadkach (np. ze względu na wiek chorego, choroby współistniejące i oczekiwany czas przeżycia) właściwe może być zastosowanie - mniej obciążającej - monoterapii doustnym lekiem alkilującym (chlorambucyl lub cyklofosfamid). W monoterapii stosowane są również analogi puryn (fludarabina, kladrybina)².

Niezależnie od stosowania rytuksymabu w leczeniu indukcyjnym, lek ten stosowany jest ponadto w leczeniu podtrzymującym, trwającym 2 lata, co ma na celu wydłużenie czasu trwania ponownie uzyskanej remisji i przeżycia². U części chorych, po uzyskaniu odpowiedzi, nie stosuje się leczenia konsolidującego ani podtrzymującego (chorzy poddawani są jedynie obserwacji). Właściwe komparatory dla leczenia ibrytumomabem w analizowanej populacji pacjentów z FL (pacjenci po indukcji remisji, wcześniej nieleczeni), stanowią zatem: podtrzymujące leczenie rytuksymabem (finansowane w Polsce w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”) oraz brak leczenia po indukcji remisji.

Opis świadczenia

Rozpatrywane świadczenie gwarantowane obejmuje leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym, przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin (ibrytumomab tiuksetan)¹. Produkt Zevalin dostarczany jest w postaci zestawu do sporządzania ibrytumomabu tiuksetanu znakowanego radioizotopem itru-90. Jedna fiolka zawiera 3,2 mg ibrytumomabu tiuksetanu w 2 ml roztworu (1,6 mg na ml). Gotowy produkt po znakowaniu radioizotopem zawiera 2,08 mg ibrytumomabu tiuksetanu [⁹⁰Y] w całkowitej objętości 10 ml¹⁰. Radioizotop itru [⁹⁰Y], którym znakowany jest ibrytumomab, dostępny jest w postaci oddzielnego produktu leczniczego (Ytracis). Ponadto leczenie ibrytumomabem wymaga wcześniejszego podania rytuksymabu (Mabthera).

Ibrytumomab tiuksetan to rekombinowane mysie przeciwciało monoklonalne IgG₁ typu kappa, swoiste dla antygeny CD20 komórek B. Skierowany jest przeciwko antygenowi CD20, który znajduje się na powierzchni prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo limfocytów B. W trakcie dojrzewania komórek B, ekspresja antygeny CD20 pojawia się w trakcie rozwoju limfoblastów B (komórek pre-B), a zanika w końcowym etapie dojrzewania komórek B, polegającym na przekształceniu się w plazmocyty. Antygen ten nie jest złuszczone z powierzchni komórek ani nie jest internalizowany (przemieszczony do wnętrza komórki) po związaniu z przeciwciałem. Ibrytumomab tiuksetan znakowany radioizotopem [⁹⁰Y] wiąże się specyficznie z komórkami B z ekspresją antygeny CD20, w tym z komórkami nowotworowymi. Izotop itru-90 jest czystym emitentem cząstek beta (elektronów), a jego średni zakres oddziaływania wynosi około 5 mm. W efekcie posiada on zdolność niszczenia zarówno komórek docelowych, jak i komórek z nimi sąsiadujących¹⁰.

Zevalin znakowany radioizotopem [⁹⁰Y] powinien otrzymywać, stosować i podawać wyłącznie wykwalifikowany personel, a jego przygotowanie musi odbywać się zgodnie z wymogami w zakresie bezpieczeństwa radiologicznego i jakości farmaceutycznej. Produkt należy stosować po wcześniejszym podaniu rytuksymabu, w schemacie obejmującym dwa podania dożylnie rytuksymabu i jedno podanie roztworu produktu Zevalin znakowanego radioizotopem [⁹⁰Y] w 10-minutowej, powolnej infuzji dożylniej¹⁰. Premedykacja rytuksymabem (w dawce mniejszej niż dopuszczona w monoterapii) jest konieczna w celu usunięcia krążących komórek B, co pozwala na bardziej precyzyjne napromienienie komórek B chłoniakowych przez ibrytumomab znakowany radioizotopem [⁹⁰Y]¹⁰.

W 2004 r. Komisja Europejska przyznała firmie Bayer Schering Pharma AG pozwolenie na dopuszczenie preparatu Zevalin do obrotu o treści: „Zevalin znakowany radioizotopem [⁹⁰Y] jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka niezziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem”. W 2008 r. Komisja Europejska rozszerzyła zarejestrowane wskazanie, dodając do charakterystyki produktu leczniczego zapis: „Zevalin znakowany radioizotopem [⁹⁰Y] jest wskazany w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Korzyści stosowania produktu Zevalin po leczeniu rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią nie zostały ustalone”¹⁰.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia, niniejsze stanowisko (jak również ocena przeprowadzona przez Agencję) dotyczy wyłącznie drugiego z zarejestrowanych wskazań produktu Zevalin, tj. konsolidacji po indukcji remisji u pacjentów wcześniej nieleczonych.

Obecnie w Polsce leczenie pacjentów z chłoniakiem grudkowym ibrytumomabem jest finansowane ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Efektywność kliniczna

W celu oceny efektywności klinicznej ibrytumomabu w leczeniu konsolidacyjnym u pacjentów z FL, przeprowadzono przegląd dowodów naukowych, obejmujący badania wtórne (przeglądy systematyczne, raporty HTA) oraz badania pierwotne III i II fazy. Zidentyfikowano jedno badanie III fazy (badanie o akronimie FIT - *First-Line Indolent Trial*), z randomizacją, bez zaślepienia, w którym leczenie ibrytumomabem (w połączeniu z rytuksymabem) porównano do braku leczenia konsolidacyjnego, oraz 4 badania II fazy, bez grup kontrolnych. Ponadto odnaleziono 3 badania wtórne (raporty HTA z 2009 r.) – zakres dowodów naukowych, uwzględniony w odnalezionych raportach nie wykraczał poza badania zidentyfikowane przez Agencję¹.

Badaniem FIT, z randomizacją, objęto 414 pacjentów po leczeniu indukcyjnym I linii (CHOP, CVP/COP, chlorambucyl, rytuksymab lub fludarabina). Leczenie aktywne prowadzono w następującym schemacie: rytuksymab 250 mg/m² w dwóch pojedynczych wlewach w odstępie 8 dni i powolny, dożylny wlew ⁹⁰Y-ibrytumomabu 14,8 MBq/kg. Grupa kontrolna nie otrzymywała aktywnego leczenia. Wyniki badania opublikowano w postaci pełnego raportu po 3,5-roczej obserwacji (2008) oraz w doniesieniach konferencyjnych (ostatnie z 2010 r.). Zgodnie z opublikowanymi wynikami leczenie ibrytumomabem spowodowało istotne wydłużenie czasu do progresji [36,5 vs 13,3 mies.; HR=0,465 (95% CI: 0,36; 0,61)]. Statystyczną istotność tego efektu wykazano również w podgrupach pacjentów, w których jako leczenie indukcyjne zastosowano chlorambucyl [HR=0,34 (95% CI: 0,15; 0,79)], CVP/COP [HR=0,38 (95% CI: 0,24; 0,63)] lub CHOP [HR=0,39 (95% CI: 0,25; 0,62)], natomiast w pozostałych podgrupach obserwowane różnice były mniejsze i nie były statystycznie istotne [po rytuksymacie: HR=0,72 (95% CI: 0,30; 1,71); po fludarabinie: HR=0,88 (95% CI: 0,28; 2,77)]. Wykazano statystycznie znamienne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji zarówno w podgrupie pacjentów, u których w wyniku indukcji uzyskano odpowiedź całkowitą, jak również u pacjentów w odpowiedzią częściową. Ponadto, u pacjentów leczonych ibrytumomabem istotnie częściej stwierdzano poprawę odpowiedzi (z PR do CR lub CR niepotwierdzonej)¹¹. Wyniki uzyskane w 5,5-letniej obserwacji, zawarte dotychczas wyłącznie w doniesieniu konferencyjnym, sugerują istotne zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia 5 lat bez progresji przez pacjentów leczonych ibrytumomabem [47% vs 29%; HR=0,51 (95% CI: 0,39; 0,65)]¹². Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym ani wpływu ocenianego leczenia na jakość życia pacjentów^{1,11,12}. W badaniach II fazy odnotowywano wzrost odsetka pacjentów z CR po leczeniu konsolidacyjnym ibrytumomabem (w stosunku do odsetka odpowiedzi na leczenie indukcyjne)¹.

Analizując wyniki badania FIT Rada zwróciła uwagę, że brak podania rytuksymabu w grupie kontrolnej (w dawce zastosowanej w grupie badanej) może zakłócać wyniki oceny skuteczności ibrytumomabu (nie jest jasne, w jakim stopniu obserwowany efekt wynikał z zastosowania ibrytumomabu, a jaki zostałby osiągnięty wyłącznie dzięki podaniu rytuksymabu). Zauważono również, że istotne znaczenie ma brak statystycznego potwierdzenia korzystnego wpływu ocenianego leczenia na wyniki terapii pacjentów, u których w indukcji remisji podawano rytuksymab (lek standardowo stosowany w leczeniu indukcyjnym).

Nie opublikowano dotąd wyników żadnego badania bezpośrednio porównującego leczenie konsolidacyjne ibrytumomabem do leczenia podtrzymującego rytuksymabem. Odnaleziono informację o jednym otwartym badaniu II fazy, mającym na celu dokonanie takiego porównania, będącym obecnie na etapie rekrutacji pacjentów. Zakończenie wspomnianego badania planowane jest na 2016 rok¹.

Odnaleziono pięć rekomendacji klinicznych odnoszących się do zastosowania ibrytumomabu w leczeniu konsolidacyjnym chłoniaka grudkowego. Według *Prescrire* (2009) nie ma dowodów na skuteczność połączenia ibrytumomabu znakowanego radioizotopem z dotychczasową terapią, wiadomo natomiast, że powoduje on ostre uszkodzenie szpiku kostnego u większości pacjentów; narażanie pacjentów na takie ryzyko poza szczególnymi przypadkami badań klinicznych jest – według

autorów rekomendacji – nieuzasadnione¹³. Pozytywnie do leczenia konsolidacyjnego ibrytumomabem odnosi się Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHIT; 2010)¹⁴, Włoskie Towarzystwo Hematologiczne (ISH; 2009)¹⁵, *European Society for Medical Oncology* (ESMO; 2010)¹⁶ i *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN; 2011)¹⁷, przy czym ESMO i NCCN zwracają uwagę, że korzyść z takiej terapii po indukcji rytuksymabem nie została dotychczas dowiedziona. Włoskie towarzystwo Hematologiczne (ISH) szczególnie podkreśla konieczność monitorowania pacjentów pod względem odpowiedzi na leczenie i działań niepożądanych. Polska Unia Onkologii w aktualnych zaleceniach (2009)² nie odnosi się do możliwości stosowania ibrytumomabu w omawianym wskazaniu.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku u pacjentów otrzymujących Zevalin po premedykacji rytuksymabem są: trombocytopenia, leukocytopenia, neutropenia, niedokrwistość, zakażenia, gorączka, nudności, astenia, dreszcze, wybroczyny i zmęczenie. Najpoważniejsze działania niepożądane leku, występujące u pacjentów otrzymujących Zevalin po premedykacji rytuksymabem to: ciężka i przedłużona cytopenia, zakażenia, krwotok przy trombocytopenii, ciężkie reakcje śluzówkowo-skinne oraz zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa (MDS/AML). Zgłaszano również zgony, związane z poważnymi działaniami niepożądanymi Zevalinu. Dawka promieniowania, związana z ekspozycją terapeutyczną, może prowadzić do pojawienia się wtórnych nowotworów złośliwych oraz rozwoju wad dziedzicznych¹⁰.

W badaniu FIT u pacjentów, u których po chemioterapii indukcyjnej zastosowano ibrytumomab w leczeniu konsolidacyjnym, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były hematologiczne działania niepożądane, w tym (w porównaniu do grupy kontrolnej): limfopenia st. III: 60,3 vs 10,8% (nie odnotowano limfopenii st. IV), neutropenia st. III: 40,2 vs 2,0%, st. IV: 26,5% vs 0,5%, trombocytopenia st. III: 58,8% vs 0%, trombocytopenia st. IV: 2,0% vs 0%, anemia st. II: 2,9 vs 0%, anemia st. IV: 0,5 vs 0%^{1,11}. Wysoki odsetek pacjentów z hematologicznymi działaniami niepożądanymi odnotowano również w niekontrolowanych badaniach II fazy¹.

W czasie przedłużonej obserwacji (mediana: 5,5 roku) w badaniu FIT (dane zawarte w doniesieniu konferencyjnym), odnotowano większą częstość nowotworów wtórnych (7,7% vs 4,4%, p=0,19), w tym w MDS/AML (2,9% vs 0,5%, p=0,063) u leczonych ibrytumomabem w porównaniu z grupą kontrolną. Obserwowane różnice nie spełniły jednak kryterium istotności statystycznej^{1,12}. W opinii autorów cytowanej już rekomendacji *Prescrire* ryzyko ostrego uszkodzenia szpiku, związane z ocenianą terapią stanowi jednak – w większości przypadków – zagrożenie, które nie jest równoważone uzyskiwaną korzyścią zdrowotną¹³.

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

W celu oceny kosztów świadczenia przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych i badań kosztów. Z trzech odnalezionych doniesień zawierających porównanie kosztów leczenia ibrytumomabem do podtrzymującego leczenia rytuksymabem (1 publikacja i 1 abstrakt konferencyjny) lub do braku dalszego leczenia po terapii indukcyjnej (1 abstrakt konferencyjny) jedno zawierało wyniki oszacowań dokonanych w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej przez Polską Grupę Badawczą Chłoniaków – PLRG (2 pozostałe doniesienia zawierają wyniki dla Hiszpanii)¹. Z oszacowań PLRG (2007) wynika, że na całkowity koszt terapii ibrytumomabem składa się przede wszystkim koszt leków – ibrytumomabu, rytuksymabu i radioizotopu itru – przekraczający 18 700 Euro, co stanowi kwotę porównywalną do leczenia standardowego, tj. 2-letniej podtrzymującej terapii rytuksymabem¹⁸.

Według danych otrzymanych z NFZ w latach 2009 i 2010 wydano odpowiednio 9 i 13 zgód na chemioterapię niestandardową FL z zastosowaniem substancji czynnej ibrytumomab tiuksetan oraz odpowiednio 1 i 4 zgody odnośnie radioizotopu itru (⁹⁰Y). Koszt ibrytumomabu na jednego pacjenta wahał się w roku 2009 od 48 tys. zł do 64,5 tys. zł, w roku 2010: od 51 tys. zł do 63,5 tys. zł, a koszt radioizotopu itru był stały i wynosił 7,7 tys. zł na jednego pacjenta¹. Poddanie pacjenta

obserwacji (brak konsolidacji/leczenia podtrzymującego) jest opcją najtańszą, związaną jednak ze skróceniem czasu przeżycia bez progresji.

Odnaleziono 7 negatywnych rekomendacji dotyczących finansowania ibrytumomabu w leczeniu konsolidacyjnym wcześniej nieleczonych pacjentów z FL ze środków publicznych, w tym 6 wydanych przez instytucje brytyjskie i 1 kanadyjską. Uzasadniano je: brakiem wpływu na całkowite przeżycie przy wysokich kosztach terapii, brakiem przekonujących dowodów skuteczności w rozpatrywanym wskazaniu, brakiem możliwości przeprowadzenia oceny tej terapii, ze względu na niezłożenie przez podmiot odpowiedzialny wymaganej dokumentacji lub też rezygnacją z oceny zasadności finansowania ze względu na niski priorytet nadany takiej ocenie przez klinicystów (ocenę innych terapii uznawano za bardziej potrzebną)¹.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Dodatkowe uwagi Rady Konsultacyjnej

Rada sugeruje rozszerzenie programu zdrowotnego dotyczącego leczenia chłoniaków złośliwych z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem o produkt Zevalin.

Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan) w leczeniu konsolidacyjnym chłoniaka grudkowego”. Raport nr: AOTM-OT-389. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, maj 2011.
2. Walewski J. Pozostałe chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B. W: Krzakowski M (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii. Via Medica, Gdańsk 2009.
3. Deptała A. Jak leczyć chorego z rozpoznaniem de novo chłoniakiem grudkowym? *Hematologia* 2010, 1(4): 320–329
4. Warzocha K. Chłoniaki indolentne. *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40, Nr 2, str. 145–158
5. Wróbel T. Postępy w leczeniu agresywnych chłoniaków nieziarnicznych. *Acta Haematologica Polonica* 2008, 39, Nr 2, str. 207–217
6. Kalinka-Warzocha E., Optymalizacja leczenia chłoniaków B-komórkowych o niskim stopniu złośliwości. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007, Tom 3, nr 3, 140–149
7. Warzocha K, Kalinka-Warzocha E. Chłoniaki nieziarnicze. W: Dmoszyńska A, Robak T (red.) Podstawy hematologii. Wydanie II. Wydawnictwo Czelej: Lublin, 2008.
8. Provan D, Singer ChRJ, Baglin T, Lilleyman J (red.). Hematologia kliniczna. Tłum. Hołowiecki J. Wydawnictwo Lekarskie PZWL: Warszawa, 2006, 2008.
9. Robak T, Warzocha K, Meder J, Dmoszyńska A. Zespoły limfoproliferacyjne. W: Szczeklik A (red.). Choroby wewnętrzne – stan wiedzy na rok 2010.
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zevalin 1,6 mg/ml zestaw do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego do infuzji.
11. Morschhauser F et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. 26(32): p. 5156-5164.
12. Hagenbeek A. i in. ⁹⁰Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) Consolidation of First Remission In Advanced-Stage Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Updated Results After a Median Follow-up of 66.2 Months From the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent Trial (FIT) In 414 Patients. 52nd ASH annual meeting and exposition. Oral Session: Lymphoma - Therapy with Biologic Agents, excluding Pre-Clinical Models: Aggressive Lymphoma and Radioimmunotherapy. Dec. 4-7, 2010. <http://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper28386.html>
13. From Prescrire's 2009 drug review. A recap of which new drugs to avoid. *Prescrire International* April 2010/Vol. 19, No 106, Page 76.
14. Smolewski P. Standardy leczenia chłoniaków nieziarnicznych B-komórkowych. *Acta Haematologica Polonica* 2010, 41, nr 3, str. 325-334.
15. Vitolo U, Barosi G, Fanti S, Gianni AM, Martelli M, Petrini M, Zinzani PL, Tura S. Consensus conference on the use of 90-yttrium-ibritumomab tiuxetan therapy in clinical practice. A project of the Italian society of hematology. *Am J Hematol.* 2010 Feb;85(2):147-55.
16. Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v181-3.

17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2011. National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
18. Jurczak W, Hubalewska-Dydejczyk A, Giza A, Sowa-Staszczak A, Wróbel T, Mazur G, Boguradzki P, Knopińska-Posłuszny W, Huszno B, Skotnicki AB. Radioimmunotherapy in follicular lymphomas, a retrospective analysis of the Polish Lymphoma Research Group's (PLRG) experience. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2007;10(2):91-7.
19. Korespondencja z Narodowym Funduszem Zdrowia, 19.04.2011.