



**Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy  
wykorzystaniu produktu leczniczego  
Mabthera<sup>®</sup> (rytuksymab)**

- leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki  
grudkowe w III-IV stopniu klinicznego  
zaawansowania przy wykorzystaniu produktu  
leczniczego Mabthera<sup>®</sup> (rytuksymab)  
w skojarzeniu z chemioterapią

**Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej**

Raport Nr: AOTM-OT-0291

Warszawa, styczeń 2012

W przygotowaniu raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM: [redacted] oraz Działu Metodologii, Informacji Naukowej i Szkoleń Wydziału Biura Obsługi Rady Konsultacyjnej – [redacted]. W raporcie wykorzystano także opracowania dotyczące analizy ekonomicznej i wpływu na budżet państwa przygotowane przez [redacted] na podstawie umowy zewnętrznej.

W toku prac występowało o opinię w sprawie zastosowania rytuksymabu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych do następujących ekspertów klinicznych:

[redacted]

Otrzymano opinie od ekspertów, których dane są pogrubione. Profesor [redacted] oraz prof. [redacted] zadeklarowali konflikt interesów. Dodatkowo, w dniu 24 listopada 2011 roku, otrzymano informację tekstową od dr [redacted], aby traktować opinię wystawioną przez prof. [redacted] za równoważną z opinią [redacted].

W związku z faktem nieotrzymania opinii od większości w/w ekspertów w wymaganym terminie do 5 grudnia 2011 roku oraz doprecyzowaniem przez Ministerstwo Zdrowia w dniu 1 grudnia 2011 roku tematu oceny i w konsekwencji prowadzeniem oceny zastosowania rytuksymabu tylko w leczeniu chłoniaków grudekowych i rozlanych, podjęto decyzje o wysłaniu próśb o opinie do dodatkowych ekspertów, w tym do [redacted], do którego wcześniej prośba była wystosowana. Łącznie wysłano próśby do 5 dodatkowych ekspertów, załączono przy tym nową treść formularza eksperckiego zawierającego szczegółowe pytania w odniesieniu do chłoniaków grudekowych:

[redacted]

Otrzymano opinie od ekspertów, których dane są pogrubione. Prof. [redacted] oraz prof. [redacted] zadeklarowali brak konfliktu interesów, prof. [redacted] oraz prof. [redacted] zadeklarował konflikt interesów. Prof. [redacted] wypowiedział się razem z dr [redacted], obaj zadeklarowali brak konfliktu interesów.

Dodatkowo zwrócono się o zajęcie stanowiska do [redacted].

Po zapoznaniu się z przedstawionym konfliktem interesów, decyzją Dyrektora OT opinia wszystkich ekspertów została dopuszczona do procesu oceny przedmiotowego zagadnienia.

Zastosowane skróty:

<b>ADCC</b>	ang. <i>alkowit-dependent cellular cytotoxicity</i> – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
<b>ASCT</b>	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – przeszczep komórek krwiotwórczych
<b>ASH</b>	ang. <i>The American Society of Hematology</i>
<b>ASCO</b>	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
<b>BNLI</b>	ang. <i>British National Lymphoma Investigation Group</i>

---

<b>CADATH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CCL</b>	ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> – przewlekła białaczka limfocytowa
<b>CD</b>	ang. <i>Cluster of differentiation</i> – receptory CD limfocytów
<b>CDCC</b>	ang. <i>complement-dependent cellular cytotoxicity</i> – cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza
<b>CDSR</b>	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>
<b>CHOP</b>	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
<b>CHOP-Bleo</b>	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon + bleomycyna
<b>CHOP-Bleo</b>	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon + bleomycyna + interferon $\alpha$
<b>CHOP+IFN<math>\alpha</math></b>	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon + interferon $\alpha$
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence interval</i> – przedział ufności
<b>CNOP</b>	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon
<b>COP</b>	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
<b>CP</b>	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid i prednizon
<b>CR</b>	ang. <i>Complete remission</i> – całkowita remisja
<b>CR</b>	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź na leczenie
<b>CRD</b>	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
<b>CRR</b>	ang. <i>complete response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi
<b>Cru</b>	ang. <i>complete response unconfirmed</i> – całkowita odpowiedź niepotwierdzona
<b>CT</b>	ang. <i>computed tomography</i> – tomografia komputerowa
<b>CTC-NCI</b>	ang. <i>Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute</i> – Kryteria Toksyczności według NCI
<b>CVP</b>	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
<b>DFS</b>	ang. <i>disease-free reatment</i> – czas przeżycia wolny od choroby
<b>DLBCL</b>	ang. <i>reatme large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
<b>DR</b>	ang. <i>reatmen of response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie
<b>DSG</b>	ang. <i>Hematology Disease Site Group of Cancer Care Ontario</i> ;
<b>ECOG</b>	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EMA/EMEA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
<b>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
<b>EPOCH</b>	Schemat chemioterapii: etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna
<b>ESMO</b>	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
<b>FC</b>	Schemat chemioterapii: fludarabina, cyklofosfamid
<b>FCM</b>	Schemat chemioterapii: fludarabina, cyklofosfamid i mitoksantron
<b>FL</b>	ang. <i>Follicular Lymphoma</i> – chłoniak grudkowy
<b>FLIPI</b>	ang. <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i> – Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny Chłoniaków Grudkowych
<b>FND</b>	Schemat chemioterapii: fludarabina, mitoksantron, deksametazon
<b>G-CSF</b>	ang. <i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i> – czynnik stymulujący powstawanie kolonii granulocytów
<b>GLSG</b>	ang. <i>German Low Grade Lymphoma Study Group</i>

---

<b>GM-CSF</b>	ang. <i>Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor</i> – czynnik stymulujący powstawanie kolonii granulocyтарно-makrofagowych
<b>HIV</b>	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Iloraz hazardów; hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka, ryzyko zdrowotne
<b>INF</b>	Interferon
<b>IPI</b>	ang. <i>International Prognostic Index</i> - Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny
<b>IR</b>	ang. <i>intermediate risk</i> – umiarkowane ryzyko
<b>ITT</b>	ang. <i>Intention-to-Treat</i> – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem
<b>i.v.</b>	ang. <i>Intravenously</i> – dożylnie
<b>IWF</b>	ang. <i>International Working Formulation</i>
<b>IWG</b>	ang. <i>International Working Group</i>
<b>JCOG</b>	ang. <i>Japan Clinical Oncology Group</i>
<b>Ki-67</b>	Marker proliferacji komórkowej
<b>LDH</b>	ang. <i>Lactate DeHydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
<b>LR</b>	ang. <i>Low risk</i> – małe ryzyko
<b>MACOP</b>	Schemat chemioterapii: metotreksat, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon i bleomycyna;
<b>MCP</b>	Schemat chemioterapii: mitoksantron, chlorambucyl i prednizolon
<b>mCR</b>	ang. <i>molecular Complete Response</i> – molekularna Odpowiedź Całkowita
<b>mRR</b>	ang. <i>molecular Remission Rate</i> – odsetek Remisji Molekularnych
<b>NHL</b>	ang. <i>Non-Hodgkin's Lymphoma</i> – chłoniak nieziarniczy
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
<b>NNH</b>	ang. <i>Number Needed to Harm</i> – liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego.
<b>NNT</b>	ang. <i>Number Needed to Treat</i> – liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu.
<b>OR</b>	ang. <i>Odds Ratio</i> – iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie eksponowanej na dany czynnik lub interwencję i szansy wystąpienia tego stanu w grupie nieeksponowanej (kontrolnej).
<b>ORR</b>	ang. <i>Overall Response Rate</i> – ogólna odpowiedź na leczenie
<b>OS</b>	ang. <i>Overall Survival</i> – całkowity czas przeżycia
<b>OSR</b>	ang. <i>Overall Survival Rate</i> – odsetek czasu całkowitego przeżycia
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>p</b>	Wartość p/współczynnik istotności statystycznej – prawdopodobieństwo, z jakim zaobserwowana lub większa różnica pomiędzy badanymi grupami może być dziełem przypadku, przy założeniu, że w rzeczywistości różnica ta nie istnieje.
<b>PBL</b>	ang. <i>plasmablastic lymphoma</i> – przewlekła białaczka limfatyczna, chłoniak plazmablastyczny
<b>PD</b>	ang. <i>Progressive disease</i> – progresja choroby
<b>PFS</b>	ang. <i>Progression Free Survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
<b>PICOS</b>	ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome, study</i> – populacja, interwencja, komparator, wynik, badanie
<b>PMitCEBO</b>	Schemat chemioterapii: prednizon, mitoksantron, cyklofosfamid, etopozyd, bleomycyna, winkrystyna

---

<b>PML</b>	ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i> – postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa
<b>PR</b>	ang. <i>Partial Response</i> – częściowa odpowiedź
<b>PR</b>	ang. <i>Partial Remission</i> – częściowa remisja
<b>PRES</b>	ang. <i>Posteriori Reversible Encephalopathy Syndrome</i> – zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
<b>QALYs</b>	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> – lata życia skorygowane jakością
<b>Q-TwiST</b>	ang. <i>Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity of treatment</i> – wartość dodana do czasu bez objawów choroby lub wystąpienia działań niepożądanych
<b>R-CHOP</b>	Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią CHOP
<b>RCT</b>	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
<b>R-CVP</b>	Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią CVP
<b>RD</b>	ang. <i>Response Duration</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie
<b>REAL</b>	ang. <i>Revised European-American Lymphoma</i> – klasyfikacja chorób rozrostowych układu chłonnego
<b>RPLS</b>	ang. <i>Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome</i> – zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii
<b>RR, RRR</b>	ang. <i>Relative Risk, Relative Risk Reduction</i> – ryzyko względne, redukcja ryzyka względnego
<b>RR</b>	ang. <i>Response Rate</i> – odsetek odpowiedzi na leczenie
<b>RR</b>	ang. <i>Remission Rate</i> – odsetek remisji
<b>SD</b>	ang. <i>Stable Disease</i> – stabilna choroba
<b>SD</b>	ang. <i>Standard Deviation</i> – odchylenie standardowe
<b>SE</b>	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
<b>TLS</b>	ang. <i>Tumor Lysis Syndrome</i> ; Zespół rozpadu guza
<b>TNF</b>	ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i> ; Czynniki martwicy nowotworów
<b>TNLT</b>	ang. <i>Time to Next Lymphoma Treatment</i> ; Czas do następnego leczenia chłoniaka
<b>TOX</b>	ang. <i>Treatment Toxicity</i> ; Toksyczne następstwa leczenia
<b>TR</b>	ang. <i>Toxicity Rate</i> ; Odsetek przypadków toksyczności
<b>TRM</b>	ang. <i>Treatment-related Mortality</i> ; Śmiertelność związana z leczeniem
<b>TTCR</b>	ang. <i>Time To Complete Response</i> ; Czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie
<b>TTF</b>	ang. <i>Time to Treatment Failure</i> ; Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia
<b>TTP</b>	ang. <i>Time to Progression</i> ; Czas przeżycia do progresji choroby
<b>TTR</b>	ang. <i>Time to Response</i> ; Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie
<b>TwIST</b>	ang. <i>time without disease symptoms or treatment toxicity</i> ; Czas przeżycia bez objawów chorobowych oraz toksycznych następstw leczenia
<b>USG</b>	ang. <i>ultrasonography</i> ; Badanie ultrasonograficzne
<b>WBC</b>	ang. <i>White Blood Cells</i> ; Leukocyty
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
<b>WMD</b>	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica

## Spis treści

1. Podstawowe informacje o ocenie.....	8
2. Problem decyzyjny .....	10
2.1. Problem zdrowotny.....	12
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	17
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	17
2.2.1. Istotność ocenianej technologii medycznej.....	17
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych.....	18
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory .....	19
2.3.1. Interwencje .....	19
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	20
2.3.1.2. Wskazania, których dotyczy ocena.....	21
2.3.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	21
2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	22
2.3.2. Komparatory .....	22
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu wg ekspertów klinicznych .....	23
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję wg ekspertów klinicznych .....	24
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych .....	24
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych .....	25
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych.....	25
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	27
3. Opinie ekspertów .....	29
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	31
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	31
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	35
5. Finansowanie ze środków publicznych.....	39
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	39
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	41
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	43
6.1. Analiza kliniczna .....	43
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	43
6.1.1.1. Metodologia podmiotu odpowiedzialnego.....	43
6.1.1.2. Metodologia analityków AOTM.....	44
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi AOTM.....	46

---

6.1.3. Analiza kliniczna – charakterystyka badań pierwotnych.....	48
6.1.4. Wyniki analizy klinicznej.....	50
6.1.4.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna.....	50
6.1.4.1.1. Informacje z raportu.....	50
6.1.4.2. Bezpieczeństwo.....	71
6.1.4.2.1. Informacje z raportu.....	71
6.1.4.3. Inne odnalezione informacje.....	76
6.2. Analiza ekonomiczna.....	82
6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej.....	82
6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	90
6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	90
6.2.3.1. Informacje z raportu.....	90
6.2.3.2. Inne odnalezione informacje.....	93
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	93
6.3.1. Metodologia oceny.....	93
6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	96
6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	96
6.3.3.1. Informacje z raportu.....	96
6.3.3.2. Informacje z innych źródeł.....	100
6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.....	100
7. Podsumowanie.....	102
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny.....	102
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	102
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	104
8. Piśmiennictwo.....	111
9. Załączniki.....	114

## 1. Podstawowe informacje o ocenie

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 2010-01-05, MZ-PL-460-8365-161/GB/09

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) Koniec lutego 2012r.

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej

Z pisma zlecającego: **‘Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)’**. Doprecyzowanie zlecenia zgodnie z dalszą korespondencją z MZ: **‘Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią’**.

Typ zlecenia:

w sprawie usunięcia danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2 ustawy):

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
  - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ
- leków

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia):

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia



zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Priorytet zdrowotny – choroby nowotworowe

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Oceniana technologia medyczna:

**Mabthera® (rytuksymab)**

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny):

**Chłoniaki nieziarnicze – leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią**

Wnioskodawca (pierwotny):

**Ministerstwo Zdrowia** (zlecenie z urzędu)

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii:

**Roche Registration Limited**  
**6 Falcon Way**  
**Shire Park**  
**Welwyn Garden City**  
**PROF.7 1TW**  
**Wielka Brytania**

## 2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie **usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji** w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego *leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab)* na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych otrzymano pismem dnia 05.01.2010, znak: MZ-PL-460-8365-161/GB/09.

Pismem nr MZ-PL-460-8365-455/GB/11 otrzymanym dnia 26.08.2011r. Minister Zdrowia określił termin wydania rekomendacji Prezesa AOTM w przedmiotowej sprawie na koniec 2011r. W związku z licznymi niejasnościami związanymi z oceną świadczenia Prezes AOTM zwrócił się do Ministerstwa Zdrowia pismem nr AOTM/5035/OT/0761/235/11/██ z dnia 25.11.2011r. z prośbą o podjęcie decyzji w sprawie zakresu oceny w wykonaniu AOTM oraz o przesunięcie wcześniej wyznaczonego terminu wydania rekomendacji.

Pismem nr MZ-PL-460-12508-21/GB/11 otrzymanym dnia 01.12.2011r. Minister Zdrowia wyznaczył 2-miesięczny termin na wydanie rekomendacji Prezesa AOTM w przypadku wskazań, odnośnie których zostały przekazane analizy HTA przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego. Wyjaśniono, iż dla każdego z wskazań oraz poszczególnych etapów terapii należy przygotować odrębny raport. W kolejnym piśmie nr AOTM/337/OT/073/125/11/██ z 19.01.2012r. Prezes AOTM zwrócił się z prośbą o zgodę na zaprezentowanie na posiedzeniu Rady Konsultacyjnej wszystkich raportów dotyczących stosowania rytuksymabu w leczeniu dwóch typów chłoniaków nieziarniczych – grudkowych i rozlanych – tak aby możliwe było uzyskanie stanowiska Rady w odniesieniu do jednego świadczenia opieki zdrowotnej Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie chłoniaków złośliwych”, który to program obejmuje leczenie rytuksymabem pacjentów cierpiących na chłoniaki grudkowe i rozlane. Zaproponowano także koniec lutego 2012r. jako termin na przedstawienie raportów na posiedzeniu Rady Konsultacyjnej. Do dnia składnia niniejszego raportu nie otrzymano decyzji z Ministerstwa Zdrowia.

**Zatem niniejszy raport dotyczy leczenia wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią.** Raport ten został opracowany na podstawie kompletu analiz dostarczonego przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego „Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP lub CVP) w terapii chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III/IV stopniu zaawansowania, wcześniej nieleczonych” zawierającego następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP lub CVP) w terapii wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III/IV stopniu zaawansowania,
- Analiza kliniczna oparta o przegląd systematyczny, dla zastosowania produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP lub CVP) w terapii chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III/IV stopniu zaawansowania, wcześniej nieleczonych,
- Analiza ekonomiczna stosowania produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP lub CVP) w terapii chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III/IV stopniu zaawansowania, wcześniej nieleczonych, w odniesieniu do stosowania samej chemioterapii CHOP i CVP,
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o kontynuacji finansowania ze środków publicznych rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią CVP i CHOP w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego stosowanego w ramach I linii leczenia chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu zaawansowania klinicznego w Polsce.

Stosowanie rytuksymabu w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią jest zgodne z aktualną Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Zgodnie z klasyfikacją ICD10 Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia (stan na listopad 2011r.), chłoniaki nieziarnicze grudkowe mają przyporządkowany kod **C82**. Jest możliwe też, że pewna liczba chorych jest przydzielana do kodu **C85** – inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych.

Zgodnie z pismem nr NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/DDK z 10.02.2012, rytuksymab w leczeniu chłoniaków nieziarniczych grudkowych finansowany jest w pojedynczych przypadkach w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, natomiast **leczenie większości pacjentów zachodzi w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”** (program ten obejmuje dwa kody ICD10: C82 oraz C83).

W ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” mogą być leczeni pacjenci zgodnie z kodem C82, u których występuje potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, a w przypadku zastosowania monoterapii – oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznova po chemioterapii. Jak wynika ze schematu dawkowania zawartego w w/w programie, rytuksymab w leczeniu chłoniaków grudkowych podawany może być na kilku etapach choroby, w tym w ramach terapii indukcyjnej: „u świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pow. Ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni – 8 podań”. Niniejszy raport odnosi się do tego etapu leczenia chłoniaków nieziarniczych grudkowych, przy czym rozpatrywani są pacjenci wcześniej nieleczeni.

Inne możliwości zastosowania leku w leczeniu chłoniaków grudkowych w ramach TPZ to:

- u świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pow. Ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.
- u świadczeniobiorców chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.

Ocena świadczenia opieki zdrowotnej w odniesieniu do innych etapów leczenia chłoniaków nieziarniczych grudkowych dokonana w oparciu o dwa komplety analiz dostarczonych przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego – 1. Rytuksymab w leczeniu podtrzymującym po I linii terapii indukcyjnej chorych na chłoniaki grudkowe oraz 2. Rytuksymab w leczeniu podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe – została przedstawiona odpowiednio w raportach nr AOTM-OT-0446 oraz AOTM-OT-0447. Raport nr AOTM-OT-0499 zawiera ocenę zastosowania rytuksymabu 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 wznovy po chemioterapii i został opracowany siłami własnymi AOTM. Natomiast ocena rytuksymabu w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 w oparciu o komplet analiz dostarczonych przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego – Zastosowanie produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (ang. *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*, DLBCL) z dodatnim antygenem CD20 (leczenie indukcyjne, I linia terapii) – została zawarta w raporcie nr AOTM-OT-0448.

Źródło: AW-5, AW-6, AW-7, AW-9, <http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php? mod=formmod& op=welcome>

## 2.1. Problem zdrowotny

**Chłoniaki nieziarnicze** (NHL) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach prof. takich jak skóra bądź żołądek.

Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarniczych może być powolny, agresywny oraz bardzo agresywny. Chorzy na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, nazywane także indolentnymi, cechuje długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat), natomiast w chłoniakach agresywnych lub bardzo agresywnych czas przeżycia jest zdecydowanie krótszy (miesiące lub tygodnie).

Klasyfikacja nieziarniczych nowotworów układu chłonnego wg WHO (wersja z 2008r.) przyjmuje za podstawę diagnostyczną kryteria histologiczne, immunohistochemiczne, cytogenetyczne, molekularne i obraz kliniczny choroby. Uwzględnia także stopień dojrzałości komórki dającej początek rozrostowi nowotworowemu – pochodzące z komórek prekursorowych (limfoblastów), które dojrzewają w pierwotnych narządach chłonnych (szpik, grasica) i z komórek bardziej zróżnicowanych (limfocytów) wywodzących się z obwodowych narządów chłonnych (węzły chłonne, kępki Peyera, śledziona, MALT). W związku z tym klasyfikacja ta wskazuje na następujące kategorie chłoniaków nieziarniczych:

### I. nowotwory z komórek B

I-1. Nowotwór komórki prekursorowej linii B

I-2. Nowotwory dojrzałych komórek linii B, w tym **chłoniak grudekowy** i chłoniak rozlany wielkokomórkowy linii B

### II. nowotwory z komórek linii T i NK

W tabeli poniżej przedstawiono stopnie zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarniczych wg ogólnie przyjętej dla tej jednostki chorobowej skali Ann Arbor.

**Tab. 1. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarniczych wg skali Ann Arbor**

Stopień	Charakterystyka
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I) lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
II/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE)
III/IIIEE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIEE)
IV	Rozsiane zajęcie narządów pozalimfatycznych, z lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych
	Brak lub obecność objawów ogólnych choroby, tj. gorączki (>38°C) trwającej bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub potów nocnych i/lub chudnięcia, tj. utraty co najmniej 10% wagi ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy oznacza się odpowiednio literą A lub B

Chłoniaki nieziarnicze stanowią 4-5% nowotworów złośliwych w Polsce. Rzeczywista zapadalność w naszym kraju jest najprawdopodobniej większa, co wynika ze znacznego niedorejestrowania tych chorób. Na świecie częstość występowania chłoniaków rośnie o ok. 5% rocznie i jest to jeden z największych wskaźników spośród wszystkich rodzajów nowotworów. Tendencja ta może się wiązać z udoskonaleniem technik diagnostycznych i większą wykrywalnością chłoniaków, głównie jednak wpływa na nią wzrost liczby chłoniaków u młodych mężczyzn z zakażeniem HIV. Nie bez znaczenia jest także fakt, że chłoniaki mogą rozwijać się u innych osób z zaburzoną odpornością, szczególnie u pacjentów poddawanych długotrwałej immunosupresji, prof. po przebytej transplantacji czy leczonych z powodu chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Ryzyko zachorowań rośnie wraz z wiekiem, osiągając szczyt w VII dekadzie życia. Wyjątkiem są chłoniaki limfoblastyczne, które są najczęstszym typem u dzieci i młodych dorosłych.

**Zgodnie z treścią doprecyzowania zlecenia Ministra Zdrowia tematem dalszych rozważań będą chłoniaki grudkowe.**

**Chłoniak grudkowy** (FL, *follicular lymphoma*) klasyfikowany wg ICD-10 jako C82 – chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarniczych (INHL, *indolent non-Hodgkin's lymphoma*). Występuje najczęściej u osób dorosłych w średnim wieku – mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 59 lat. Definicja patomorfologiczna określa FL jako nowotwór składający się z dużych transformowanych komórek linii B (centrocytów i centroblastów), których naciek przypomina swym układem grudki chłonne. W zależności od proporcji pomiędzy liczbą centrocytów i centroblastów oraz od typu nacieku chłoniaka, wyróżniamy poszczególne stopnie patomorfologiczne zmian (Tab. 2).

**Tab. 2. Stopniowanie patomorfologiczne chłoniaka grudkowego (FL)**

Architektura nacieku chłoniakowego	Stopień patomorfologiczny	Definicja
Grudkowy (Układ grudkowy stanowi > 75%)	Stopień 1–2 (niski)	0–15 centroblastów w dużym polu widzenia
	Stopień 1	0–5 centroblastów w dużym polu widzenia
Grudkowy i rozlany (Układ grudkowy stanowi 25–75%)	Stopień 2	6–15 centroblastów w dużym polu widzenia
	Stopień 3 (wysoki)	> 15 centroblastów w dużym polu widzenia
Grudkowy ogniskowo (Układ grudkowy stanowi < 25%)	Stopień 3A	Centrocyty obecne
	Stopień 3B	Obecne wyłącznie centroblasty
*Rozlany (Układ grudkowy stanowi 0%)		

\*Układ nacieku rozlany musi zawierać centrocyty, a komórki nowotworowe muszą wykazywać typowy immunofenotyp dla FL lub t(14;18); pola z naciekiem rozlanym zawierające >15% centroblastów należy rozpoznać jako chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z obecnością FL (FL w stopniu 1–2, 3A lub 3B)

Chłoniak nieziarniczy grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek. W prawie wszystkich przypadkach FL (ok. 90%) występuje nadekspresją białka BCL-2 hamującego apoptozę w wyniku translokacji t(14;18)+. Rozpoznanie histopatologiczne polega na stwierdzeniu grudkowego nacieku centrocytów ze strefami o rozlanym typie wzrostu i obecnością niewielkiej liczby centroblastów. Liczba centroblastów w polu widzenia przy 40-krotnym powiększeniu warunkuje określenie podtypu FL (Tab. 2).

### **Epidemiologia**

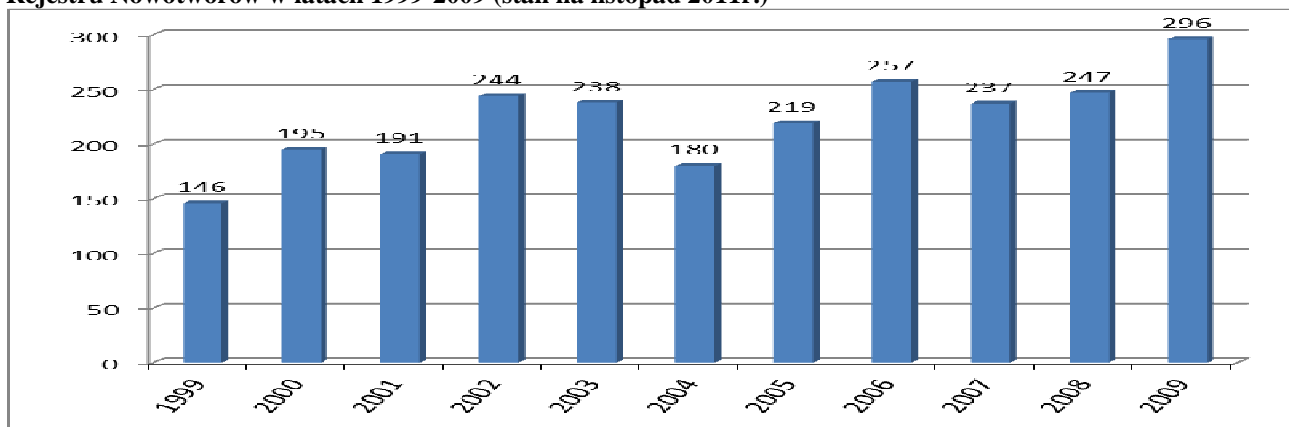
Poniżej przedstawione są dane epidemiologiczne w odniesieniu do chłoniaków nieziarniczych grudkowych uzyskane z Krajowego Rejestru Nowotworów (stan na listopad 2011r.). Przy interpretacji tych danych należy mieć na uwadze fakt, że wartości prezentowane przez KRN są często niedoszacowane, ponadto w związku ze specyfiką rozpatrywanej choroby (prof. problemy związane z diagnostyką różnicową), istnieje ryzyko niewłaściwego zakwalifikowania chorego do danego kodu ICD10.

Roczne liczby zachorowań na chłoniaka grudkowego dla rozpoznania C82 zgodnie z danymi KRN przedstawia tab. 3. Oraz wykres 1 poniżej.

**Tab. 3. Roczne liczby zachorowań na chłoniaka grudkowego dla rozpoznania C82 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na listopad 2011r.)**

Rok	1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009	
Płeć	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K
Roczna liczba zachorowań	70	76	113	82	105	86	135	109	117	121	90	90	96	123	125	132	114	123	119	128	126	170
Łącznie	<b>146</b>		<b>195</b>		<b>191</b>		<b>244</b>		<b>238</b>		<b>180</b>		<b>219</b>		<b>257</b>		<b>237</b>		<b>247</b>		<b>296</b>	
Wzrost/spadek w stosunku do roku poprzedniego	nd		34%		-2%		28%		-2%		-24%		22%		17%		-8%		4%		20%	
Średni wzrost liczby zachorowań	<b>9%</b>																					

**Wykres 1. Liczba zachorowań na chłoniaka grudkowego dla rozpoznania C82 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na listopad 2011r.)**

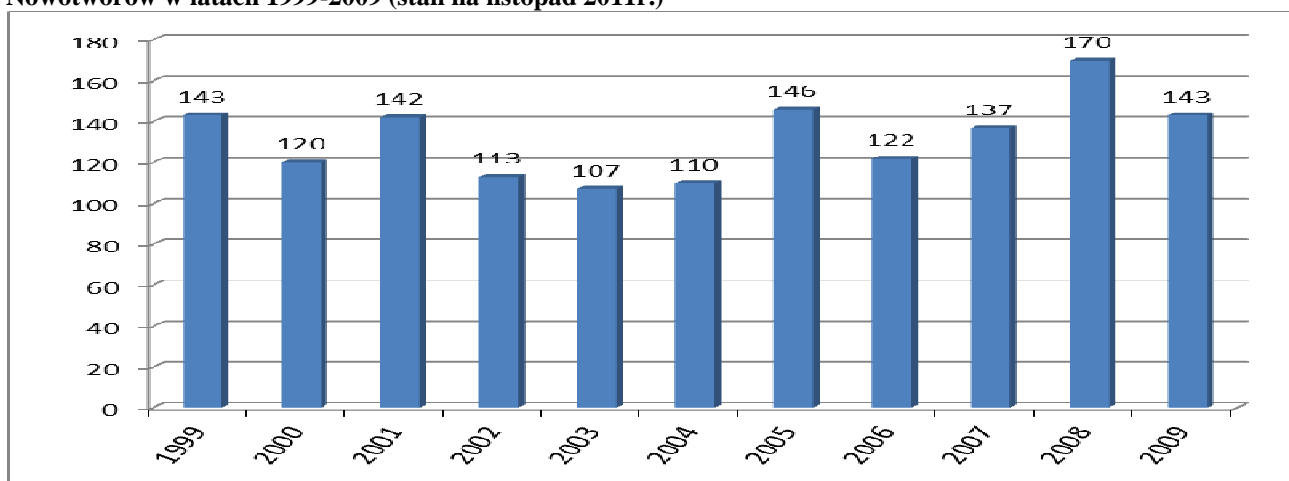


Roczne liczby zgonów na chłoniaka grudkowego dla rozpoznania C82 zgodnie z danymi przedstawia tab. 4. Oraz wykres 2 poniżej.

**Tab. 4. Roczne liczby zgonów na chłoniaka grudkowego dla rozpoznania C82 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na listopad 2011r.)**

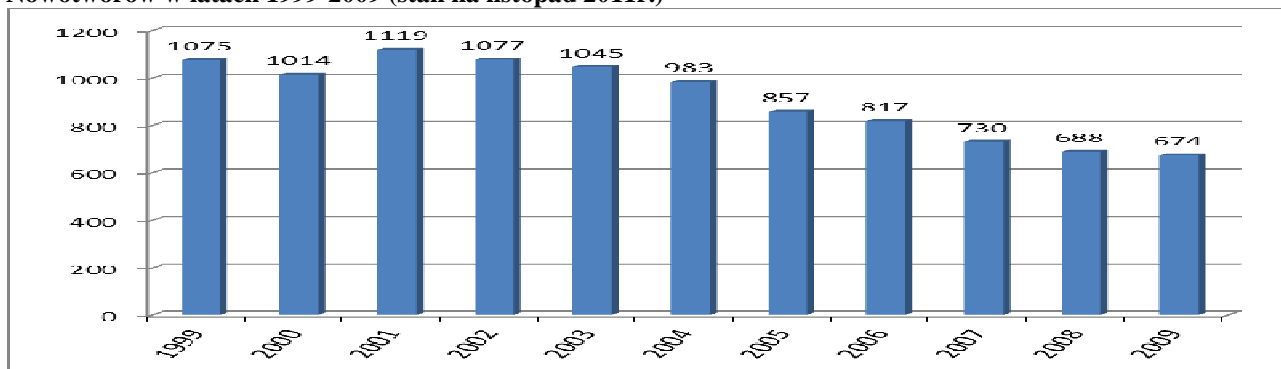
Rok	1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009	
	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K
<b>Roczna liczba zgonów</b>	88	55	64	56	87	55	72	41	65	42	57	53	74	72	66	56	74	63	93	77	76	67
<b>Łącznie</b>	<b>143</b>		<b>120</b>		<b>142</b>		<b>113</b>		<b>107</b>		<b>110</b>		<b>146</b>		<b>122</b>		<b>137</b>		<b>170</b>		<b>143</b>	
<b>Wzrost/spadek w stosunku do roku poprzedniego</b>			-16%		18%		-20%		-5%		3%		33%		-16%		12%		24%		-16%	
<b>Średni wzrost liczby zgonów</b>	<b>2%</b>																					

**Wykres 2. Liczba zgonów na chłoniaka grudkowego dla rozpoznania C82 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na listopad 2011r.)**

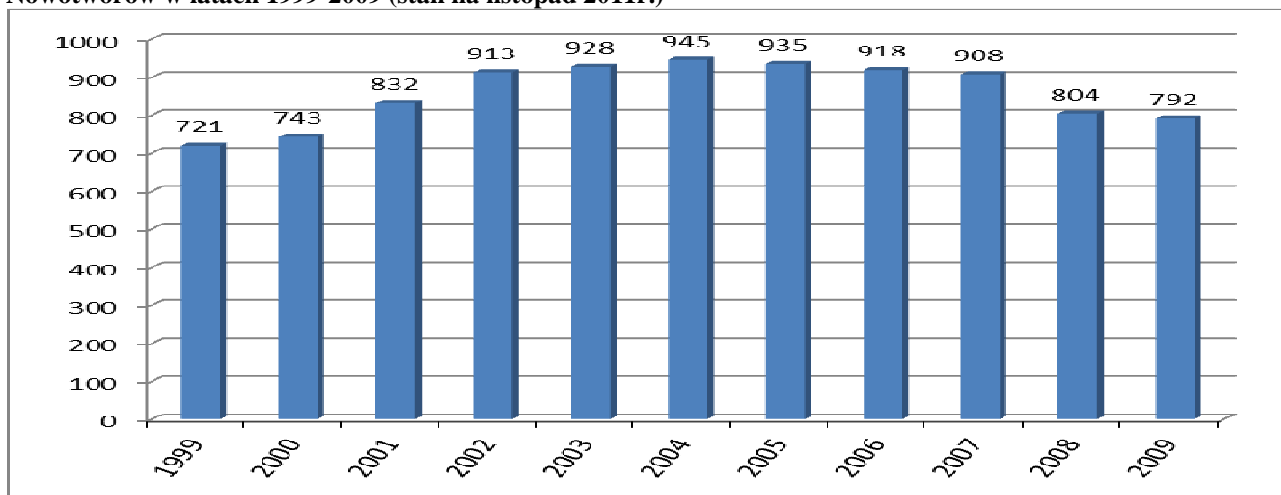


Ze względu na fakt, że pewna część chorych na chłoniaki grudkowe zamiast do kodu C82 może być zakwalifikowana do kodu C85, poniżej przedstawiono wykres 3 przedstawiający roczne liczby zachorowań oraz wykres 4 przedstawiający roczne liczby zgonów chorych zakwalifikowanych do kodu C85.

**Wykres 3. Roczne liczby zachorowań na chłoniaka dla rozpoznania C85 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na listopad 2011r.)**



**Wykres 4. Roczne liczby zgonów na chłoniaka dla rozpoznania C85 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na listopad 2011r.)**



### **Etiopatogeneza**

Etiologia chłoniaków nie jest poznana, wśród domniemyanych czynników sprzyjających powstawaniu nowotworów układu chłonnego wymienia się:

- wirusy (Epstein-Barr, HTLV-1, HIV, HHC-8, HCV C)
- bakterie (np.: *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdoferi*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psitaci*)
- choroby autoimmunologiczne
- wrodzone niedobory immunologiczne (zespół Wiskotta i Aldricha, zespół ataksja-telangiektazja)
- nabyte niedobory immunologiczne (AIDS, immunosupresyjny zespół przeszczepowy)
- leki cytostatyczne i immunologiczne
- związki chemiczne (prof.: aromatyczne związki cykliczne, związki ochrony roślin)
- czynniki fizyczne (prof.: promieniowanie jonizujące)

W patogenezie istotną rolę odgrywają zaburzenia genetyczne. Najczęstsze nieprawidłowości w materiale genetycznym dotyczą translokacji, w wyniku których dochodzi do wzmocnienia onkogenów oraz mutacji i delecji genów supresorowych, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń regulacji cyklu komórkowego, różnicowania i dojrzewania komórek.

## **Rozpoznanie**

Ostateczne rozpoznanie ustala się wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego (pobiera się cały węzeł lub fragment zajętego narządu). Ocenę histopatologiczną należy rozszerzyć o badanie immunofenotypowe, które różnicuje chłoniaki. Zastosowanie swoistych przeciwciał monoklonalnych pozwala na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego – dla chłoniaków B-komórkowych występują następujące markery pan-B: CD19, **CD20**, CD22, CD79a.

W celu wyboru optymalnej metody leczenia oraz umożliwienia oceny jego skuteczności rozpoznanie histopatologiczne uzupełnia się o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby (wg klasyfikacji z Ann Arbor) oraz określenie czynników rokowniczych wchodzących w zakres międzynarodowego wskaźnika rokowniczego IPI dla chłoniaków nieziarniczych.

## **Leczenie**

Celem leczenia jest zapewnienie choremu optymalnego komfortu życia poprzez zastosowanie metod pozwalających na skuteczne opanowanie dolegliwości/objawów lub zagrażających powikłań choroby przy możliwie minimalnej toksyczności. Osiągnięcie tego celu wymaga uzyskania częściowej remisji, ale niekoniecznie całkowitej. U chorych w dobrym stanie i rokujących wieloletnie przeżycie należy rozważyć możliwości uzyskania całkowitej remisji, a następnie leczenia konsolidującego i/lub podtrzymującego jako próby osiągnięcia długotrwałej remisji, a nawet hipotetycznego wyleczenia. Leczenie przeciwnowotworowe należy podejmować w następujących sytuacjach:

- obecność objawów lub oznak postępującej choroby lub ryzyko jej powikłań,
- możliwość uzyskania długotrwałej remisji.

W innych sytuacjach można poddać pacjenta obserwacji ambulatoryjnej (kontrola co 3-6 miesięcy).

W przypadku podjęcia decyzji o rozpoczęciu leczenia, u osób z zaawansowaną chorobą w I stopniu bez zmiany masywnej, za standardowe postępowanie uznaje się napromienianie okolicy zajętej ze względu na możliwość trwałego wyleczenia (ok. 50% pacjentów przeżywa 10 lat bez nawrotu choroby). Jako opcję można rozważać chemioterapię + radioterapię okolic pierwotnie zajętych lub napromienianie pól rozszerzonych.

W przypadkach zaawansowanych u osób w I stopniu zaawansowania ze zmianą masywną lub w wyższych stopniach zaawansowania zaleca się immunochemioterapię (rytuksymab + chemioterapia), która jest standardem postępowania. Te metodę powinno się stosować, jeśli celem terapii jest wyleczenie. Brak jest dowodów wskazujących, który schemat chemioterapii jest optymalny w kategoriach całkowitego przeżycia. Chemioterapia wielolekowa w porównaniu z monoterapią lekiem alkilującym daje podobne wyniki odległe. **Najlepiej udokumentowane doświadczenia kliniczne dotyczy programów R-CVP i R-CHOP.** Wybór rodzaju chemioterapii powinien się opierać na indywidualnej ocenie dodatkowych czynników, takich jak wiek chorego, choroby współistniejące, przewidywany czas przeżycia, cel leczenia, planowana kolekcja komórek krwiotwórczych do autotransplantacji. Metoda najmniej obciążająca chorego jest monoterapia doustnym lekiem alkilującym (**chlorambucyl** lub **cyklofosfamid**). Chemioterapia wielolekowa umożliwi szybsze uzyskanie odpowiedzi, ale jest bardziej toksyczna w krótkim terminie. Można stosować programy zawierające **mitoksantron i/lub fludarabina, rytuksymab i analogi puryn** czy **interferon alfa w połączeniu z chemioterapią wielolekową.**

## **Kryteria odpowiedzi na leczenie**

Do oceny skuteczności leczenia wykorzystuje się kryteria zaproponowane przez International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphomas, wyróżniające:

- remisję całkowitą (complete remission – CR),
- remisję całkowitą niepotwierdzoną (complete remission unconfirmed – Cru),
- remisję częściową (partial remission – PR),
- chorobę stabilną,
- progresję oraz nawrót.

Źródło: 17, 18, 35, <http://85.128.14.124/krn/http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php? mod=formmod& op=welcome>



## 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela poniżej przedstawia skutki następstw choroby lub stanu zdrowia wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

**Tab. 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia wg ekspertów klinicznych**

	przedwczesny zgon	niezdolność do samodzielnej egzystencji	niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa)	przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	obniżenia jakości życia (trwałe lub przejściowe) w mechanizmie innym niż podany wcześniej
██████████ <sup>^</sup> (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	X*				
██████████ <sup>^</sup> (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	X**	X**	X**	X**	X**
██████████	X				
██████████	X***				
██████████	X	X	X	X	X
██████████	X	X	X	X	X
██████████	X	X	X	X	X

\*uzasadnienie: „chłoniaki nieziarnicze są chorobami o śmiertelnym przebiegu bez leczenia”

\*\*uzasadnienie: „wszystkie wymienione skutki dotyczą wymienionych jednostek chorobowych”

\*\*\*uzasadnienie: „wskutek mniej skutecznego leczenia występuje wcześniejsza progresja choroby po uzyskaniu remisji i czas przeżycia jest krótszy”

<sup>^</sup>ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: AW-8

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Podstawowe informacje na temat substancji leczniczej oraz zagadnienia rejestracyjne dotyczące Mabthery przedstawione są w pkt 2.3.1.

### 2.2.1. Istotność ocenianej technologii medycznej

Tabela poniżej przedstawia istotność ocenianej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

**Tab. 6. Istotność ocenianej technologii wg ekspertów klinicznych**

	ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
██████████ <sup>^</sup> (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	X*	X*	X*	
██████████ <sup>^</sup> (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	X**	X**	X**	X**
██████████		X		
██████████			X****	
██████████		X	X	
██████████			█	
██	X*****	X*****	X*****	

\*uzasadnienie: „w różnych rodzajach chłoniaków i u różnych chorych są różne skutki (wszystkie korzystne)”

\*\*uzasadnienie: „większość chorych na chłoniaki z komórek B (60-90%) leczonych z zastosowaniem immunochemioterapii osiąga wyleczenie lub długotrwałe przeżycie bez objawów progresji choroby”

\*\*\*uzasadnienie: „1. Wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby-PFS 2. Wydłużenie całkowitego przeżycia – OS”

\*\*\*\* uzasadnienie: „Ze względu na średni wiek występowania choroby (> ok. 65 r. ż.) terapia rytuksymab plus chemioterapia i leczenie podtrzymujące rytuksymabem należy do ratujących życie, ale nie prowadzi do pełnego wyzdrowienia. Łączne zastosowanie indukcji rytuksymab i chemioterapia z następowym leczeniem podtrzymującym rytuksymabem odracza konieczność zastosowania kolejnej terapii przeciwcłoniakowej przy braku istotnego zwiększenia toksyczności.”

<sup>^</sup>ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: AW-8

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Leczenie chłoniaków nieziarniczych zostało opisane w pkt. 2.1. W rozpatrywanym wskazaniu klinicznym świadczeniami alternatywnymi są technologie medyczne stosowane bez skojarzenia z rytuksymabem. Technologie te zostały opisane w punkcie 2.3.2.

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych KRN w latach od 2005 do 2009 rocznie w Polsce rejestrowano średnio od ok. 220 do 300 przypadków zachorowań na chłoniaka grudkowego zgodnie z kodem C82. W odniesieniu do kodu C85, do których może być kwalifikowana pewna część pacjentów cierpiących na chłoniaki grudkowe, wg danych KRN w latach od 2005 do 2009 w Polsce rejestrowano średnio od ok. 860 do 670 przypadków zachorowań. Widoczna jest zatem tendencja spadkowa w kwalifikowaniu chorych do kodu C85 oraz wzrostowa w kwalifikowaniu do kodu C82. Szczegółowe dane epidemiologiczne w odniesieniu do chłoniaków grudkowych wg KRN przedstawione są w pkt 2.1. w części ‘epidemiologia’.

Ponadto, według raportu sporządzonego na podstawie danych Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLGR) w okresie 01.01.2007 – 30.06.2007 roku rozpoznano 2 078 przypadków chłoniaków. Chłoniaka

grudkowego rozpoznano w 90 przypadkach, co stanowiło około 4,3% wszystkich rozpoznanych w tym okresie chłoniaków.

Zapisy TPZ wskazują, że rytuksymab w leczeniu chłoniaków grudkowych może być podawany na kilku etapach choroby (patrz pkt 2 niniejszego raportu), jednakże na podstawie danych liczbowych z DGL NFZ nie można wywnioskować, ilu pacjentów cierpiących na chłoniaka grudkowego zgodnie z kodem C82 otrzymało lek w ramach I linii leczenia, a zatem tej, która rozpatrywana jest w niniejszym raporcie.

#### Według ekspertów klinicznych:

██████████: „W 2008 r. zarejestrowano w Krajowym Rejestrze Nowotworów 3 556 (w tej liczbie znajduje się 50% przypadków zarejestrowanych jako C85) nowych zachorowań na chłoniaki z komórek B. Struktura zachorowań obejmowała: CLL/SLL – 25%, DLBCL – 23%, FL – 4%.”

Źródło: AW-6, AW-8, <http://85.128.14.124/krn/>, <http://www.plrg.pl/>

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

**Nazwa Produktu Leczniczego:** MabThera (substancja lecznicza – rytuksymab)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** ATC: L01X C02, przeciwciała monoklonalne.

**Mechanizm działania:** rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza, związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał, której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcγ, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

#### Wskazania rejestracyjne:

- **Chłoniaki nieziarnicze (NHL) – leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią;** leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne; w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznovy po chemioterapii; leczenie chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).
- Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) – w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny, w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów.

- Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) – w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

#### **Dawkowanie i długość trwania terapii w leczeniu nieziarniczych chłoniaków grudkowych:**

- **Terapia skojarzona** – zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią **w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe** lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi **375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli**.
- Leczenie podtrzymujące:
  - chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe – zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.
  - chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie – zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.
- Monoterapia – chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie – zalecana dawka produktu MabThera w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylniej raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.

W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki nieziarnicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem MabThera w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylniej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie.

#### **Przeciwwskazania:**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny składnik lub na białka mysie, czynne ciężkie zakażenia, pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

Źródło: AW-9

#### **2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne**

Produkt leczniczy Mabthera po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu w dniu 2 czerwca 1998 r. (pozwolenie nr EU/1/98/067/001 oraz EU/1/98/067/002) w ramach procedury centralnej. Status rejestracyjny leku pozwalał wówczas na stosowanie go w leczeniu chłoniaków grudkowych chemoopornych lub po drugim i kolejnym nawrocie po leczeniu chemioterapią.

W leczeniu chłoniaków grudkowych u wcześniej nieleczonych pacjentów w III-IV stadium zaawansowania w skojarzeniu ze schematem CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lek uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w sierpniu 2004 roku. Raport oceniający w przedmiotowej sprawie – *Scientific Discussion, EMEA 2005* – zawiera opis jednego badania klinicznego III fazy (M39021) uwzględnionego w niniejszej analizie. W związku z wynikami innych badań klinicznych oraz analiz dowodzących skuteczności rytuksymabu w połączeniu z innymi schematami chemioterapeutycznymi, w styczniu 2008 roku status rejestracyjny Mabthery uległ rozszerzeniu i od tej pory nie ogranicza stosowania leku w skojarzeniu z konkretnym schematem chemioterapii w leczeniu rozpatrywanej populacji chorych. Raport oceniający w

przedmiotowej sprawie – EPAR 2008 – zawiera opis trzech badań klinicznych III fazy (GLSG'00, OSHO-39 oraz FL2000) uwzględnionych w niniejszej analizie.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Mabthera jest ważne na czas nieokreślony.

Źródło: 37, 38, AW-29, AW-30

### 2.3.1.2. Wskazania, których dotyczy ocena


**Nieziarnicze chłoniaki grudkowe – leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią.**

### 2.3.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tabela poniżej przedstawia wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie wg ekspertów, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

**Tab. 7. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie wg ekspertów klinicznych**

	<b>Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie</b>
[REDACTED]	Wszystkie chłoniaki nieziarnicze z komórek B z ekspresją cząsteczki CD20 (tj. wyłączając szpiczaka plazmocytozy, ale włączając makroglobulinemię Waldenstroema). Obejmuje to rocznie w Polsce parę tysięcy ludzi, przy czym chorobowość jest tu trudno określić, gdyż nie prowadzone są statystyki. Ponadto, niektóre przypadki chłoniaka Hodgkina (z naciekiem limfocytów). Oprócz tego rytuksymab ma wskazania w nienowotworowych autoimmunizacyjnych chorobach krwi takich jak pierwotna małopłytkowość immunizacyjna, niedokrwistość autoimmunohemolityczna i takich chorych, którzy mogą skorzystać z działania tego leku (stosowany jest on głównie w przypadkach opornych na inne metody) jest między 100 a 200 rocznie.
[REDACTED]	przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B (CLL/SLL), chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) NOS, lymphomatoïd granulomatoïsis, pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBL), śródnaczyniowy chłoniak z dużych komórek B, chłoniak z dużych komórek B ALK dodatni, chłoniak plazmablastyczny, chłoniak z dużych komórek B na tle wieloogniskowej choroby Castlemana związanej z HHV8, pierwotny chłoniak wysiękowy, chłoniak Burkitta, chłoniak nieklasyfikowalny o cechach pośrednich między DLBCL a chłoniakiem Burkitta, chłoniak nieklasyfikowalny o cechach pośrednich między DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina, chłoniak z komórek płaszczka (MCL), chłoniak grudkowy (FL), chłoniak strefy brzeżnej węzłowy, pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową (MALT), chłoniak strefy brzeżnej śledzionowy z komórek B, chłoniak limfoplazmatyczny, chłoniaki z komórek B na tle reaktywacji wirusa EBV, chłoniak limfoblastyczny z komórek B (głównie dzieci)
[REDACTED]	Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią jest obecnie uznany za leczenie standardowe w chłoniakach rozlanych z dużych komórek B (DLBCL) oraz w przewlekłej białaczce limfocytowej. Z przyczyn wskazanych powyżej (brak wiarygodnych rejestrów) zapadalność na te choroby w Polsce jest trudna do dokładnej oceny, ale biorąc pod uwagę statystyki wykonane w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej (DLBCL: ok 30% wszystkich przypadków; CLL: ok 4 nowe przypadki na 100 000 osób) zachorowalność na te choroby można szacować na ok. 1000 – 1500 osób rocznie każda (szacunek własny). Spośród tych osób leczenia wymagają wszystkie z rozpoznaniem DLBCL (8 kursów R-CHOP co 3 tygodnie) oraz ok. 1/3 chorych na CLL (rytuksymab skojarzony z analogiem puryn i lekiem alkilującym – 4-6 kursów co 4 tygodnie; pozostałe 2/3 to pacjenci bez wskazań do leczenia i ci, u których będzie zastosowany chlorambucyl). Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią jest możliwy do zastosowania u pacjentów z innymi chłoniakami z dojrzałych komórek B (zwłaszcza makroglobulinemia Władenstoma, chłoniak z komórek płaszczka i chłoniak strefy brzeżnej), nie jest to jednak leczenie standardowe i liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia nie jest możliwa do oszacowania nawet w przybliżeniu.
[REDACTED]	[REDACTED]

	<p>Wnioskowana technologia medyczna (zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią lub w monoterapii) prócz chorych na chłoniaka grudkowego we wszystkich liniach i etapach terapii jest niezbędna w leczeniu chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, przewlekłej białaczki limfocytowej i w pozostałych postaciach chłoniaków B komórkowych: chłoniaka z komórek płaszczą, chłoniaka strefy brzeżnej, MALT, limfoplazmocytowego, Burkitta, makroglobulinemii Waldenstroma i złośliwych chorób immunoproliferacyjnych np. PTLD.</p> <p>W odniesieniu do opisu, chorobowość wynosi 16/100 000 (opis PT 8/2010 NFZ). Według danych Polskiej Badawczej Grupy Chłoniakowej PLRG, chłoniak grudkowy stanowi ok. 6% wszystkich BNHL. Daje to około 400 nowych chorych rocznie. Do leczenia I rzutu po wyłączeniu chorych poddanych dokładnej obserwacji (strategia <i>watch and wait</i>) przystąpi ok. 320 chorych. Leczenie podtrzymujące to 80-85% chorych poddanych terapii indukcyjnej (estymacja – ok. 250 chorych rocznie). Ze wznową procesu co roku leczymy kolejne 400 chorych, z których ¾ wymaga następnego leczenia podtrzymującego. Chłoniak rozlany z dużych komórek B, to ok. 1700 nowych zachorowań rocznie (wg badania PLRG 26% z chłoniaków), z których nie więcej niż 10% wymaga leczenia II rzutu przez planowanym ASCT.</p> <p>Pozostałe grupy wymagające terapii jak wyżej – 32% CLL (czyli nieco ponad 2000 zachorowań rocznie), 6% MCL (ok. 400 zachorowań), C% MZL (Chłonia strefy brzeżnej). Pozostałe chłoniaki takie jak PTLD, należą do rzadkości – parędziesiąt zachorowań rocznie). Dane o częstości chłoniaków wzięto z Rejestru prowadzonego przez Polskie Towarzystwo Patologów, w oparciu o dane pochodzące bezpośrednio z pracowni histopatologicznych (ponad 16 000 przypadków, z kolejnych paru lat). Od powyższych liczb należy odjąć ok. 20%, ze względu na chorych, których stan w ogóle nie pozwala na podjęcie leczenia p-nowotworowego, i pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych.</p>
---	--

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: AW-8

#### 2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

W omawianym wskazaniu rytuksymab nie był wcześniej oceniany przez AOTM.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

#### 2.3.2. Komparatory

W dostarczonych analizach oceniana jest efektywność kliniczna rytuksymabu w skojarzeniu ze schematami:

- cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon – schemat CHOP oraz
- cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon – schemat CVP.

Zatem komparatory, które zostały wskazane przez autorów dostarczonej do AOTM analizy, to brak leczenia rytuksymabem i stosowanie tylko schematów CHOP i CVP. Cyklofosfamid, doksorubicyna i winkrystyna to chemioterapeutyki, prednizon jest pochodną kortyzolu i stosowany jest wspomagająco.

Wytyczne kliniczne oraz inna literatura wskazują na możliwość zastosowania wielu innych leków przeciwnowotworowych w skojarzeniu z rytuksymabem, zatem komparatorem dla takich skojarzeń byłyby brak leczenia rytuksymabem i stosowanie samych leków przeciwnowotworowych. Poniżej przedstawiono te leki i/lub ich różne skojarzenia, przy czym ze względu na szeroki wachlarz możliwości, nie jest to lista pełna i wymienia najczęściej omawiane terapie:

- schemat CHVP-IFN $\alpha$ : cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, prednizon + interferon  $\alpha$
- schemat MCP: mitoksantron, chlorambucyl, prednizon,
- schemat CHOP-Bleo: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon + bleomycyna
- schemat CHOP-Bleo-IFN $\alpha$ : cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon + bleomycyna + interferon  $\alpha$
- schemat CNOP: cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon,

- schemat FCM: fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron,
- schemat FND: fludarabina, mitoksantron, deksametazon,
- schemat COP: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon,
- schemat FC: fludarabina, cyklofosfamid,
- monoterapia: fludarabina, chlorambucyl, cyklofosfamid, kladrybina,

Możliwe jest także zastosowanie połączenia chemioterapia plus IFN $\alpha$  jako komparatora dla połączenia chemioterapia plus rytuksymab.

Opinie wszystkich ekspertów klinicznych w odniesieniu do różnych interwencji stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu przedstawiają punkty 2.3.2.1. – 2.3.2.5. poniżej.

### 2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu wg ekspertów klinicznych

**Tab. 8. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg ekspertów klinicznych**

Ekspert	Opinia
[Redacted] ^ (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Immunochemioterapia wielolekowa (z rytuksymabem), chemioterapia wielolekowa, intensywna submieloablacyjna immunochemioterapia wielolekowa (z wysokimi lub średnimi dawkami metotreksatu +/- arabinozydu cytozyny), intensywna mieloablacyjna chemio+/-radioterapia z przeszczepieniem szpiku (auto-, allo-), radioterapia (uzupełniająca) okolic zajętych (IRTF), radioterapia paliatywna, monoterapia lekiem alkilującym, bendamustyna +/- rytuksymab, monoterapia rytuksymabem +/- kortykosteroidy, wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP), Alemtuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem purynowym, ofatumumab w monoterapii, eradykacja <i>Helicobacter pylori</i> , leczenie dokanałowe (metotreksat, arabinozyd cytozyny wolny lub w postaci liposomowej), lub dokomorowe w skojarzeniu z leczeniem systemowym
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	Polichemioterapia, radioterapia.
[Redacted]	R-CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub R-CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) 8 kursów co 3 tygodnie. Sporadycznie R-MCF (cyklofosfamid, mitoksantron, fludarabina)
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted] (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Chłoniaki grudkowe: - strategia watch and wait u około 1/3 nowo rozpoznanych chorych na FL - schematy rytuksymab – chemioterapia (CVP, CHOP, FC, chlorambucil, bendamustyna, FMC), rytuksymab w monoterapii w leczeniu podtrzymującym i w pewnych przypadkach wznowy lub oporności wraz z leczeniem podtrzymującym.

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: AW-8

### 2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję wg ekspertów klinicznych

**Tab. 9. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję wg ekspertów klinicznych**

Ekspert	Opinia
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Można sobie wyobrazić stosowanie zamiast rytuksymabu innych przeciwciał anti-CD20, ale są one znacznie droższe. Poza tym, już obecnie w badaniach klinicznych są leki biopodobne i ich wprowadzenie powinno wiązać się ze zmniejszeniem ceny tego leku
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia) ^	Przeciwciała anti-CD20 nowej generacji w przypadku ich zarejestrowania i potwierdzenia skuteczności (prof. GA-101)
^	Obecnie nie ma
█	Staranne kontrole specjalistyczne z badaniami obrazowymi i w razie progresji leczenie drugiej linii, a następnie leczenie wysokodawkowe z przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych/szpiku.
█	W chwili obecnej nie ma dla niej alternatywy
█	█
█	Brak jest alternatywnych technologii, które byłyby zgodne z europejskim i światowym standardem.

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: AW-8

### 2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

**Tab. 10. Najtańsza interwencja stosowana w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych**

Ekspert	Opinia
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia) ^	Najtańsza technologia to podanie chemioterapii bez rytuksymabu, co jednak jest znacząco mniej skuteczne.
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia) ^	Metody jak w tab. 8 bez rytuksymabu
█ ^	Jeśli się weźmie pod uwagę wyniki leczenia, to nie ma takiej technologii
█	Polichemioterapia bez przeciwciała monoklonalnego, radioterapia; wyniki są gorsze niż przy stosowaniu skojarzenia polichemioterapii z przeciwciałem monoklonalnym.



[REDACTED]	W chwili obecnej nie ma dla niej alternatywy
[REDACTED]	[REDACTED]
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	- stosowane do momentu wprowadzenia rytuksymabu schematy: CVP, FC lub CHOP - włączenie chorych do badań klinicznych

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: AW-8

#### 2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

**Tab. 11. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych**

Ekspert	Opinia
[REDACTED] <sup>^</sup> (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Obecnie skojarzenia rytuksymabu z chemioterapią są uważane za najbardziej skuteczne w leczeniu chłoniaków z komórek B
[REDACTED] <sup>^</sup> (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Jak w tab. 8
[REDACTED]	Leczenie rytuksymabem skojarzonym z chemioterapią jest obecnie optymalne jeśli chodzi o czas przeżycia chorych w porównaniu z samą chemioterapią
[REDACTED]	Leczenie bez przeciwciała monoklonalnego jest mniej skuteczne.
[REDACTED]	W chwili obecnej oceniana wnioskowana technologia uznana jest za najskuteczniejszą
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Dla większości wskazań brak jest alternatywnych technologii, które byłyby zgodne z europejskim i światowym standardem. Ewentualną alternatywą dla leczenia podtrzymującego w chłoniakach o niższej dynamice może być konsolidująca radioimmunoterapia.

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: AW-8

#### 2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

**Tab. 12. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce**

Ekspert	Opinia
[REDACTED] (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Zalecane leczenie to skojarzenie rytuksymabu z chemioterapią. Zalecenia Polskiej Unii Onkologii.
[REDACTED] <sup>^</sup> (w odniesieniu do wszystkich	Jak w tab. 8

chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	
██████████	Leczenie rytuksymabem skojarzonym z chemioterapią jest obecnie optymalne jeśli chodzi o czas przeżycia chorych w porównaniu z samą chemioterapią
██████████	Zalecana jest polichemioterapii skojarzona z przeciwciałem monoklonalnym – np. R-CHOP. (Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w nowotworach złośliwych - tom 2, wydanie 2012 w fazie druku. )
██████████	Wnioskowana technologia jest obecnie zalecana w Polsce do stosowania w rutynowej praktyce klinicznej (z uwzględnieniem ograniczeń wynikających z zasad jej finansowania przez NFZ)
██████████ (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Dla większości wskazań brak jest alternatywnych technologii, które byłyby zgodne z europejskim i światowym standardem. Ewentualną alternatywą dla leczenia podtrzymującego w chłoniakach o niższej dynamice może być konsolidująca radioimmunoterapia.

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: AW-8

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Tab. 13. Zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady Konsultacyjnej oraz Prezesa AOTM odnoszących się do terapii chłoniaków.

Nr Stanowiska RK oraz Rekomendacji Prezesa	Data	Świadczenie	Wskazanie	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko RK nr 40/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 30/2011	23.05.2011	<b>Zevalin (ibrytumomab tiuksetan)</b>	Chłoniaki grudkowe	Rada Konsultacyjna <b>uważa za zasadne usunięcie</b> świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) leczenia konsolidacyjnego, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan) z wykazu świadczeń gwarantowanych.	Prezes AOTM <b>rekomenduje usunięcie</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan)” rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej
Stanowisko RK nr 29/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 21/2011	11.04.2011	<b>Levact (bendamustyna)</b>	Indolentny chłoniak nieziarniczny	Rada Konsultacyjna <b>uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania</b> świadczenia gwarantowanego „Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.	Prezes Agencji <b>rekomenduje zmianę sposobu finansowania</b> świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy użyciu produktu leczniczego Levact® (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w omawianym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.
Stanowisko RK nr 21/10/26/2009 Rekomendacja Prezesa AOTM Nr 18/2009	14.12.2009	<b>TPZ: Leczenie Chłoniaków złośliwych</b>	Chłoniaki złośliwe	Do wymienionych programów zdrowotnych odnosi się stanowisko Rady nr 54/16/2009 z dnia 6 sierpnia 2009 r. w sprawie wykazów świadczeń opieki zdrowotnej gwarantowanych do finansowania ze środków publicznych.	Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie chłoniaków złośliwych” w zakresie programu zdrowotnego, zgodnie z propozycją Ministra Zdrowia, zawartą w zleceniu z dnia 3 listopada 2009r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09).

Stanowisko RK nr 54/16/2009	06.08.2009	<b>w sprawie wykazów świadczeń opieki zdrowotnej gwarantowanych do finansowania ze środków publicznych</b>	Rada Konsultacyjna rekomenduje <b>finansowanie ze środków publicznych świadczeń</b> zawartych w wykazach świadczeń załączonych do projektów rozporządzeń w poszczególnych zakresach wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1-13, pod warunkiem, że obejmują one wszystkie świadczenia obecnie finansowane w ochronie zdrowia ze środków publicznych. Świadczenia te należy uznać za gwarantowane.	-
-----------------------------	------------	--	--	---

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl>

Tab. 14. Zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady Konsultacyjnej oraz rekomendacji Prezesa AOTM odnoszących się do stosowania rytuksymabu

Nr Stanowiska RK oraz Rekomendacji Prezesa AOTM	Data	Wskazanie	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko RK nr 94/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 79/2011	07.11.2011	<b>Reumatoidalne zapalenie stawów</b>	Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne utrzymanie finansowania świadczenia gwarantowanego</b> „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)” <b>pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny.</b>	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)”. Jednocześnie <b>warunkiem</b> pozostawienia aktualnego sposobu finansowania przedmiotowej terapii <b>jest znaczne obniżenie ceny produktu leczniczego.</b>
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr Rekomendacja Prezesa AOTM nr	19.12.2011	<b>Przewlekła białaczka limfocytowa</b>	Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego</b> w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej zawartego w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”. <b>Nie jest również rekomendowana zmiana poziomu lub sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.</b>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl>

### 3. Opinie ekspertów

#### Stanowiska własne w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii:

- ██████████ - w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia (ekspert zgłosił konflikt interesów):

Moim zdaniem lek powinien być szeroko stosowany zgodnie z aktualnymi wskazaniem medycznymi. Jeśli chodzi o chłoniaka rozlanego komórek B powinna istnieć możliwość stosowania go w skojarzeniu również z innymi protokołami chemioterapii niż CHOP, w tym zwłaszcza w skojarzeniu z protokołem DHAP i pochodnymi. Jeśli chodzi o chłoniaki grudkowe, to aktualnie trwa dyskusja, czy stosować go w leczeniu podtrzymującym (co eliminuje lek z leczenia nawrotu), czy też w indukcji ponownej remisji. Lek jest jak najbardziej skuteczny w innych chłoniakach z komórek B, w tym zwłaszcza w chłoniaku z komórek płaszcz (gdzie powinien być stosowany w skojarzeniu z DHAP) i chłoniaku Burkitta, a także w innych chłoniakach z ekspresją antygenu CD20. Właśnie dlatego, że lek jest cały czas intensywnie badany i nadal optymalizowane jest jego wykorzystanie trudno jest dekretować szczegółowy sposób leczenia.

- ██████████ - w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia (ekspert zgłosił konflikt interesów):

- Rytuksymab, jako lek o zasadniczym znaczeniu i wyjątkowo wysokim wskaźniku terapeutycznym, powinien być dostępny dla wszystkich chorych na chłoniaki z komórek B wykazujących ekspresję antygenu CD20, u których występują wskazania do przeciwnowotworowego leczenia systemowego niezależnie od stopnia zaawansowania i fazy leczenia oraz niezależnie od liczby, rodzaju i sposobu dawkowania innych leków i/lub metod leczniczych, które mogą być wskazane w danym przypadku ze względu na kontekst kliniczny, z wyjątkiem wykazanej oporności na leczenie zawierające to przeciwciało lub obecności ewentualnych przeciwwskazań medycznych.
- Stwierdzenie powyższe dotyczy w szczególności, ale nie jest ograniczone do chłoniaków grudkowych i rozlanych z dużych komórek B. W przypadku innych chłoniaków z komórek B takich, jak chłoniak z komórek płaszcz, strefy brzeżnej w tym MALT, chłoniak limfoplazmocytowy (makroglobulinemia Waldenströma, chłoniak Burkitta, pierwotny śródpiersia z dużych komórek B, pierwotny wysiękowy, plazmablastyczny, limfoblastyczny z komórek B, które ze względu na partykularną rzadkość, w większości nie były zdefiniowanym ekskluzywnie przedmiotem porównawczych badań klinicznych, uzyskano pozytywne wyniki badań o mniejszej sile dowodowej lub wykazano korzyść w analizie podgrup w większych badaniach lub w metaanalizach.
- Rytuksymab jest również lekiem z wyboru w przypadkach potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej spowodowanej reaktywacją wirusa EBV oraz w sterydoopornej niedokrwistości autoimmunohemolitycznej i w małopłytkowości immunologicznej.
- Nieporozumieniem jest dopuszczenie stosowania rytuksymabu w „obwodowym i skórnym chłoniaku z komórek T” (C84), gdzie nie ma on żadnego zastosowania.

██████████ (ekspert zgłosił konflikt interesów):

Uważam, że ten typ leczenia przeciwnowotworowego winien być finansowany ze środków publicznych.

██████████:

Uważam, że jest uzasadnione w oparciu o uznane badania.

██████████ (w odniesieniu do leczenia indukcyjnego w skojarzeniu z chemioterapią w I linii, podtrzymującego po I i co najmniej II liniach leczenia indukcyjnego, ekspert zgłosił konflikt interesów):

Ze względu na powołane wyżej dane piśmiennictwa wskazujące, że zastosowanie tych technologii pozwala uzyskać istotne przedłużenie PFS (a w przypadku skojarzenia rytuksymabu z chemioterapią w leczeniu I linii (...) także OS), a więc okresu, w którym remisja choroby pozwala choremu na względnie niezaburzone funkcjonowanie społeczne i pełnienie ról społecznych w tym zawodowych, uważam, że wnioskowane technologie winny być finansowane ze środków publicznych. Uważam, że powyższe udowodnione korzyści zdrowotne z ich zastosowania przeważają nad ryzykiem związanym ze zwiększoną podatnością na infekcje wynikającą z wielomiesięcznego stosowania rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym (...).

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia):

Postępowanie według powyższych standardów pozwala chorym na uzyskanie optymalnych efektów leczenia z akceptowalnym stosunkowo niskim ryzykiem wystąpienia efektów ubocznych terapii. Leczenie przeciwciałami monoklonalnymi jest w porównaniu z innymi lekami efektywne ekonomicznie (ok. 15 000 PLN za rok życia wolnego od wznowy, w porównaniu z 2, a nawet 3,5 krotnie większą sumą w przypadku innych leków stosowanych w hematologii, jak Glivec czy Lenalidomid).

Źródło: AW-8

#### 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tab. 15. Wykaz odnalezionych rekomendacji klinicznych i finansowych w odniesieniu do stosowania rytuksymabu w pierwszej linii leczenia chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe w III-IV stopniu zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.

Kraj / region	Organizacja	Rok wydania rekomendacji	Rekomendacje pozytywne I linia leczenia
<b>Rekomendacje kliniczne</b>			
USA	NCCN	2011	X
Europa	ESMO	2010	X
Polska	PUO	2009	X
Kanada	AHS	2009	X
Francja	Prescrire	2007	X
Arabia Saudyjska	KFSHRC	2007	X
Włochy	ISH	2005	X
<b>Rekomendacje finansowe</b>			
Kanada	CADTH	2010	X
Wielka Brytania	NICE	2009	X
Francja	HAS	2008	X
Szkocja	SMC	2008	X
Australia	PBAC	2006	X
Wielka Brytania	NICE	2006	X
Kanada	CCO	2006	X
Szkocja	SMC	2004	X

##### 4.1. Rekomendacje kliniczne

###### **Polska Unia Onkologii (PUO), 2009**

Kryteria/wskazania do rozpoczęcia leczenia w chłoniaku grudekowym:

- Objawy systemowe (B), świąd
- Progresja choroby w ciągu 3 miesięcy obserwacji
- Upośledzenie funkcji szpiku: Hb  $\leq$  10 g/dl, L  $<$  3,0 G/l, płytki  $<$  100 G/l
- Zmiana masywna ( $\Delta > 7$  cm)
- Wymiar śledziony  $> 16$  cm (KT)
- Objawy uciskowe
- Płyn wysiękowy w jamie/ach ciała
- Zagrożenie funkcji narządów krytycznych
- Zajęcie nerek
- Ogniska kostne
- Zajęcie  $\geq 3$  okolic węzłowych
- Wola chorego

**Leczenie w przypadkach zaawansowanych** (stadium I ze zmianą masywną lub stadium II–IV): immunochemioterapia (rytuksymab + chemioterapia) jest standardowym postępowaniem ze względu na liczne, powtarzalne dowody kliniczne (badania fazy III) większej skuteczności (częstość całkowitej remisji, czas wolny od progresji, czas przeżycia) w porównaniu z chemioterapią. Większość chorych przeżywa ponad 2 lata bez nawrotu, całkowite przeżycie 5-letnie wynosi ponad 80%. Tę metodę powinno się zastosować, jeżeli celem terapii jest wyleczenie. Nie ma natomiast bezpośrednich dowodów klinicznych wskazujących, który program chemioterapii wielolekowej jest optymalny w kategoriach całkowitego przeżycia. Chemioterapia wielolekowa w porównaniu z monoterapią lekiem alkilującym daje podobne wyniki odległe. **Najpełniej udokumentowane doświadczenie kliniczne dotyczy programów R–CVP i R–CHOP.** Polska Grupa Badawcza Chłoniaków prowadzi randomizowane badanie kliniczne porównujące te programy i chorym spełniającym kryteria włączenia należy proponować udział w tej próbie. Poza badaniem klinicznym wybór rodzaju chemioterapii powinien opierać się na indywidualnej ocenie dodatkowych czynników, takich jak: wiek chorego, choroby współistniejące, przewidywany czas przeżycia, cel leczenia (wyleczenie lub kontrola objawów), planowana kolekcja komórek krwiotwórczych do autotransplantacji.

Metodą najmniej obciążającą chorego jest monoterapia doustnym lekiem alkilującym (chlorambucyl lub cyklofosfamid). Chemioterapia wielolekowa umożliwi szybsze uzyskanie odpowiedzi, ale jest bardziej toksyczna w krótkim terminie (wpływ na szpik, błony śluzowe, serce, obwodowy układ nerwowy). Programy zawierające mitoksantron i/lub fludarabinę oraz długo stosowane leki alkilujące zmniejszają zdolność mobilizacji komórek CD34+ do autotransplantacji. Programy zawierające rytuksymab i analogi puryn wymagają osłonowego stosowania leków przeciwwirusowych oraz rozważenia profilaktyki pneumocystowego zapalenia płuc i innych zakażeń oportunistycznych (trimetoprim/sulfametoksazol).

Źródło: AW-12, <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>

### **USA, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2011**

Chłoniak grudkowy – typ indolentnego chłoniaka nieziarniczego stanowi 20% wszystkich chłoniaków nieziarniczych. Chłoniak grudkowy stanowi 70% wszystkich chłoniaków indolentnych.

#### **Klasyfikacja chłoniaków grudkowych**

Chłoniaki grudkowe dzieli się na 3 poziomy (1–3), a każdy poziom rozbija się na 4 stadia:

- Stadium I : zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych
- Stadium II: zajęcie kilku grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony
- Stadium III: zajęcie kilku grup węzłów chłonnych po obu stronach przepony
- Stadium IV: zajęcie kilku grup węzłów chłonnych po obu stronach przepony oraz rozprzestrzenianie się w innych organach

#### **Leczenie chłoniaka grudkowego**

Chłoniak grudkowy występuje zazwyczaj w dwóch odmianach: ograniczonej, leczonej radioterapią z zamiarem wyleczenia, oraz zaawansowanej – postać przewlekła. Leczenie obejmuje:

- **Immunoterapia: Rytuksymab,**
- Chemioimmunoterapia,
- Radioimmunoterapia,
- Chemioterapia z zastosowaniem autologicznych komórek macierzystych,
- Chemioterapia z zastosowaniem allogenicznych komórek macierzystych,
- Badania kliniczne.

#### **Leczenie stadium I/II chłoniaka grudkowego**

Radioterapia jest preferowaną formą leczenia. Inne opcje to: immunoterapia z zastosowaniem rytuksymabu, samego lub w kombinacji z chemioterapią i/lub radioterapią. Chemioterapia może składać się z jednego leku (fludarabina) lub kombinacji leków. Dwa często stosowane schematy to: CHOP oraz CVP. Jeśli występuje odpowiedź na leczenie zaleca się przeprowadzanie testów sprawdzających co 3-6 miesięcy oraz monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. W razie braku odpowiedzi należy zastosować leczenie odpowiednie dla chłoniaka nawracającego lub opornego na leczenie.

#### **Leczenie stadium II/III/IV chłoniaka grudkowego**



Opcje w ramach pierwszej linii leczenia:

- **immunoterapia z zastosowaniem rytuksymabu – samego lub w kombinacji z chemioterapią,**
- radioimmunoterapia z zastosowaniem tositumomabu lub ibritumomabu,
- chemioterapia a następnie radioterapia.

Leczeniem standardowym jest chemioterapia. **Dwa najczęstsze schematy to R-CHOP oraz R-CVP.** Radioterapia może być zastosowana w celu zmniejszenia objawów choroby.

Starsi pacjenci, nietolerujący powyższego leczenia, mogą być leczeni pojedynczymi lekami, jak: rytuksymab, chlorambucyl lub cyklofosfamid. Jeśli jest odpowiedź – zaleca się wykonywanie testów sprawdzających co 3-6 miesięcy.

Źródło: AW-10, <http://www.nccn.com/cancer-treatment/non-hodgkins-lymphoma/follicular-lymphoma.html>

### **European Society for Medical Oncology (ESMO), 2010**

#### **Stadium I-II**

U małej liczby pacjentów z ograniczonym stadium I i II – radioterapia

U pacjentów z dużym guzem – terapia systemowa jak dla stadiów zaawansowanych może być zastosowana przed radioterapią.

#### **Stadium III-IV**

Indukcja:

- Dla większości pacjentów z zaawansowanym stadium III i IV brak ustalonej terapii. Ponieważ naturalny przebieg choroby charakteryzuje się spontanicznymi nawrotami w 25% przypadków, chemioterapia powinna być zainicjowana tylko w przypadku wystąpienia symptomów, w tym symptomów B, upośledzenia hematopoezy, dużych zmian węzłowych, kompresji podstawowych organów, wodobrzusza, wysięku opłucnowego lub szybkiej progresji chłoniaka.
- Dla osiągnięcia pełnej remisji i wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zastosowane powinny być: **rytuksymab w kombinacji z chemioterapią taką jak CHOP, CVP, programy oparte o analogi puryn: FC lub FM, bendamustyna.** Cztery prospektywne badania dla pierwszej linii leczenia i dwa dla leczenia ratunkowego, jak również wyniki metaanalizy potwierdziły, że w odpowiedzi na leczenie rytuksymabem czas wolny od progresji choroby i całkowite przeżycie ulegają znacznej poprawie.
- Monoterapia z zastosowaniem przeciwciał (rytuksymab, radioimmunoterapia) lub leków alkilujących są alternatywą w przypadku pacjentów małego ryzyka lub z przeciwwskazaniami dla intensywniejszej immunochemioterapii.

Źródło: AW-11, [http://annonc.oxfordjournals.org/content/20/suppl\\_4/iv119.full](http://annonc.oxfordjournals.org/content/20/suppl_4/iv119.full)

### **Kanada, Alberta Health Services (AHS), 2009**

Obserwacja i monitorowanie postępów choroby są zalecane w przypadku pacjentów, u których nie występują objawy choroby. Kryteriami przemawiającymi za rozpoczęciem leczenia są:

- ogólne objawy choroby: gorączka, nocne poty, utrata masy ciała, ból, nudności, złe samopoczucie,
- limfadenopatia: >7 cm,  $\geq 3$  zajętych miejsc o średnicy  $\geq 3$  cm, szybko postępująca,
- splenomegalia umiarkowana ( $\geq 6$  cm poniżej łuku żebrowego) do zaawansowanej,
- zaburzenia w funkcjonowaniu narządów (prof. ucisk, wysięk opłucnowy lub osierdziowy, puchlina brzuszna)
- wtórne cytopenie z naciekaniami szpiku kostnego,
- wybór pacjenta podyktowany niepokojem lub pogorszeniem jakości życia.

Wybór leczenia **I rzutu** zależy od zaawansowania choroby:

- stopnie G1, G2 i G3a: zaleca się 6-8 cykli immunochemioterapii w schemacie **R-CVP**, a następnie jako leczenie podtrzymujące podawanie rytuksymabu co 3 miesiące w dawce 375 mg/m<sup>2</sup>,
- starsi pacjenci cierpiący na inne współistniejące schorzenia lub choroby, którzy nie chcą stosować leczenia dożylnego mogą stosować doustnie chlorambucyl lub fludarabinę,
- stopień G3b: zaleca się 6 cykli immunochemioterapii w schemacie **R-CHOP**.

Źródło: AW-13, <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>

### **Francja, Prescrire 2007**

Chłoniak grudkowy jest najczęstszą spotykaną formą chłoniaka nieziarniczego. Mediana czasu przeżycia na nowotwór bez stosowania terapii wynosi od 8 do 10 lat.

U pacjentów w **początkowym stadium zaawansowania choroby stosuje się leczenie rytuksymabem (MabThera®) oraz schematu chemioterapii CHOP lub mini-CHOP** (zmniejszenie dawki doksorubicyny). Terapia wydłuża czas przeżycia z nowotworem ale nie wykazano, aby zwiększało ogólne przeżycie.

Źródło: AW-14, <http://english.prescrire.org/en/>

### **Arabia Saudyjska, King Faisal Specialist Hospital & Research Centre (KFSHRC), 2007**

Leczenie chłoniaków nieziarniczych powolnych (w tym chłoniaka grudkowego)

#### **I stadium**

- Radioterapia w dawce napromieniowania: 3060-4000 cGy, kontynuacja taką samą dawką bądź inną w zależności od postępu choroby i odpowiedzi w trakcie leczenia. W okolicznościach, gdy radioterapia jest przeciwwskazana, chemioterapia może być stosowane w leczeniu objawowym pacjenta.
- Chemioterapia dla pacjentów z objawami: chlorombucyl, CVP

#### **II, III, IV stadium (zaawansowana)**

- Obserwacja pacjentów bez objawów choroby
- **Widoczne objawy choroby – Rytuksymab + CVP**
- **Jeśli proces cytoredukcji następuje szybko: wskazany Rytuksymab + CHOP**

Fludarabina okazuje się bardziej skuteczna niż schemat CVP zarówno dla nowo zdiagnozowanych, jak i nawrotowych powolnych chłoniaków nieziarniczych.

Źródło: AW-15, <http://www.kfshrc.edu.sa/oncology/files/Lymphoma.pdf>

### **Italian Society of Hematology (ISH) 2005**

#### **Stadium zaawansowania I-II**

- Radioterapia (miejsca pierwotnie zmienione)
- Chemioterapia + radioterapia – tylko przy obciążeniu guzem wysokiego ryzyka

Podejściem innowacyjnym w leczeniu stadium I i II przy występowaniu guza małego ryzyka jest zastosowanie radioterapii z immunoterapią (rytuksymab). Jak dotąd, nie ma badań porównujących samą radioterapię do kombinacji radioterapii i rytuksymabu.

#### **Stadium zaawansowania III-IV**

Ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych przy zastosowaniu radioterapii/naświetlania w porównaniu z samą chemioterapią, radioterapia nie jest rekomendowaną pierwszą linią leczenia u pacjentów z zaawansowaną chorobą. Tym niemniej, radioterapia wielopolowa może być korzystna dla niektórych pacjentów z ograniczonym III stadium choroby, pod warunkiem, że chcą oni uniknąć chemioterapii lub występują u nich absolutne przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii.

Przeanalizowano 37 randomizowanych badań klinicznych, porównując różne reżimy chemioterapii. Monoterapię porównano do polichemioterapii z i bez zastosowania antracykliny. Chociaż niektóre badania wykazały wyższy współczynnik odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu polichemioterapii, ani reżimy zawierające cyklofosfamid, takie jak CVP, ani reżimy zawierające antracykliny nie były w stanie wykazać lepszego efektu niż monoterapia. Ale monoterapia powinna być unikana u młodych pacjentów.

W latach 90-tych do badań wprowadzono analogi puryn. Monoterapia z zastosowaniem fludarabiny wykazała skuteczność w przypadku chłoniaków indolentnych [ORR (odsetek obiektywnych odpowiedzi)=60-70%, CRR (odsetek całkowitych odpowiedzi)=30-37%]. W badaniu EORTC, fludarabina

dała znacznie lepszy odsetek odpowiedzi obiektywnych i całkowitych niż CVP, aczkolwiek ani czas do progresji choroby ani całkowite przeżycie nie różniły się pomiędzy dwoma ramionami badania. Ponadto porównanie badań fazy II wskazuje, że fludarabina w kombinacji jest skuteczniejsza niż sama. We włoskim badaniu, fludarabina z mitoksantronem dała lepszy odsetek całkowitych odpowiedzi i odpowiedzi molekularnych niż CHOP.

Ze względu na toksyczność uznano, że zastosowanie interferonu w pierwszej linii chemioterapii nie jest wskazane.

Rytuksymab: monoterapię rytuksymabem zastosowano u pacjentów wcześniej nieleczonych w stadium II i IV indolentnego chłoniaka nieziarniczego. Odsetek odpowiedzi obiektywnych wynosił od 72 do 100%, a odpowiedź molekularną w krwi obwodowej uzyskano u 53% badanych. Po upływie roku, 69 do 80% badanych było wolnych od progresji choroby, a po 3 latach od 32 do 49%. Po średnim czasie obserwacji wynoszącym 32 miesiące, ani czas przeżycia wolny od progresji choroby ani całkowite przeżycie nie były znacząco dłuższe u pacjentów przypisanych do terapii samym rytuksymabem niż u pacjentów przypisanych do CNOP lub CHOP wraz z rytuksymabem.

**Dwa badania RCT potwierdziły skuteczność rytuksymabu w kombinacji z CHOP lub z CVP w leczeniu zaawansowanego chłoniaka grudkowego.** Dodanie rytuksymabu do pierwszej linii chemioterapii (CVP lub CHOP) znacznie poprawiło odsetki odpowiedzi obiektywnych i całkowitych oraz wydłużyło czas do niepowodzenia w leczeniu. W obu badaniach okres obserwacji był krótszy niż 3 lata i brak jest danych odnośnie przeżycia całkowitego. Dodatkowo, dwa RCT potwierdziły skuteczność łączenia rytuksymabu z chemioterapią (w tym przypadku z CHVP+interferon i z MCP). Ponadto, dwa ostatnio przeprowadzone badania fazy II wskazały na wydłużoną remisję u nowo zdiagnozowanych pacjentów z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym leczonych chemioterapią (CHOP) w połączeniu z rytuksymabem, oraz wysokie współczynniki odpowiedzi na rytuksymab w kombinacji z chemioterapią z zastosowaniem fludarabiny.

W konsekwencji, zaleca się stosowanie rytuksymabu w kombinacji z chemioterapią konwencjonalną w pierwszej linii leczenia.

Optymalne połączenie rytuksymabu z chemioterapią jest wciąż przedmiotem debaty. Ostatnie badanie wskazywało na lepszy czas przeżycia wolny od progresji choroby przy równoległym a nie sekwencyjnym podawaniu leków, ale brakuje jednoznacznych dowodów by mogło się to stać podstawą rekomendacji.

Badanie fazy II dla radioimmunoterapii z zastosowaniem I131- tositumomabu jako jedynego leczenia dla pacjentów wcześniej nieleczonych, wykazało odsetek obiektywnych odpowiedzi na poziomie 95% (całkowita remisja 75%) oraz odpowiedź molekularną na poziomie 80%. Po średnim okresie obserwacji 5.1. roku, przeżycie bez progresji choroby wynosiło 59%, a toksyczność hematologiczna była umiarkowana. Jednakże jako, że niemożliwe jest porównanie długofalowych efektów standardowej chemioterapii z radioimmunoterapią, radioimmunoterapię należy ograniczyć do badań klinicznych.

Przeszczepy autologicznych komórek macierzystych w pierwszej linii leczenia winny być ograniczone do badań klinicznych.

Źródło: AW-16, <http://www.haematologica.org/content/90/9/1236.short>

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

##### **Kanada, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2010**

CADTH rekomenduje finansowanie rytuksymabu w pierwszej linii leczenia chorych wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym lub chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Rytuksymab jest rekomendowany także w terapii drugiej linii w przypadku wznowy lub oporności na leczenie, jak również w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaki grudkowe. Dalsze badania są konieczne dla potwierdzenia roli rytuksymabu w II linii leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B w razie wznowy lub oporności, a także w terapii podtrzymującej u chorych z tym typem histologicznym chłoniaka. Health Canada zarekomendowało stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP w przypadku chłoniaków

rozlanych z dużych komórek B oraz CVP w przypadku chłoniaków grudkowych), natomiast brak jest wystarczających dowodów by jednoznacznie wskazać zestawienia optymalne.

**Analizy ekonomiczne wykazują, że stosowanie rytuksymabu w leczeniu chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B oraz chłoniakiem grudkowym jest efektywne kosztowo, lecz nie uwzględniają one kosztów pośrednich** (jak utracona produktywność).

Źródło: AW-17, <http://cadth.ca/media/pdf/L0147%20Rituximab%20for%20Lymphoma%20final.pdf>

### **Wielka Brytania, National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2009**

Rekomendacja **potwierdza, że rytuksymab w skojarzeniu z CVP jest opcją skuteczną i efektywną kosztowo** w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczonych. **Więcej wątpliwości dotyczy schematów leczenia takich jak rytuksymab+chlorambucil lub rytuksymab+CHOP.**

Koszt QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na podstawie modelu dostarczonego przez producenta na £8 290 dla R-CVP. Niektóre założenia modelu, jak: zaniżony wiek pacjentów w stosunku do występującego w praktyce klinicznej, przyjęcie stałej wartości użyteczności niezależnie od wieku, nierozróżnianie prawdopodobieństwa zgonu z powodu chłoniaka od prawdopodobieństwa zgonu z innych przyczyn, wskazują na możliwe niedoszacowanie kosztów QALY, tym niemniej wyniki uzyskane po modyfikacji modelu dalej nie przekraczały progu opłacalności. Wobec czego efektywność kosztowa rytuksymabu nie budzi zastrzeżeń.

Źródło: AW-18, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA110guidance.pdf>

### **Francja, Haute Autorité de Santé (HAS), 2008**

Opinia dotyczy rozszerzenia zastosowania rytuksymabu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych u chorych wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, w ten sposób by rytuksymab można było stosować nie tylko w skojarzeniu z jednym schematem chemioterapii, tj. CVP, lecz z każdą potencjalną chemioterapią.

**Na podstawie wyników badań randomizowanych III fazy, zmianę uznano za zasadną i stosowanie rytuksymabu rekomenduje się:**

- w monoterapii, w przypadku chorych z chłoniakiem grudkowym w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania odpornych na chemioterapię albo z drugą lub kolejną wznową po chemioterapii;
- **w leczeniu pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią;**
- w terapii podtrzymującej u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem;
- w leczeniu chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP.

Źródło: AW-19, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/mabthera\\_ct\\_5656.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/mabthera_ct_5656.pdf)

### **Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC), 2008**

SMC **rekomenduje stosowanie rytuksymabu w kontrolowanych warunkach:**

- **u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczonych w skojarzeniu z chemioterapią;**
- w leczeniu chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20;

- w terapii podtrzymującej u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem.

W 2008 r. rozszerzono rekomendację w zakresie możliwych do stosowania reżimów chemioterapii, włączając również inne schematy poza CVP.

Przeprowadzone analizy kosztów-użyteczności wskazują na efektywność kosztową stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii. Koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przeliczeniu na pacjenta w skali 25-letniego horyzontu czasowego analiz wynosił: £10,472 dla R-CHOP; £7,417 dla R-MCP; £8,549 dla R-CHVP; £12,475 dla rytuksymabu z chlorambucilem (ograniczenie w postaci zastosowania nieprawidłowego modelu).

W praktyce klinicznej w Szkocji najczęściej stosowane są schematy CVP i CHOP.

Źródło: AW-20,

[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/rituximab\\_MabThera\\_Final\\_August\\_2008.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/rituximab_MabThera_Final_August_2008.doc_for_website.pdf)

### **Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2006**

Rytuksymab **rekomendowany** jest:

- **w leczeniu pacjentów symptomatycznych wcześniej nieleczonych z dodatnim antygenem C20, w stadium III-IV nieziarniczego chłoniaka grudkowego z komórek B, w skojarzeniu z chemioterapią;**
- u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub o niskim stopniu złośliwości w fazie nawrotu lub oporności na leczenie;
- w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B u pacjentów wcześniej nieleczonych z dodatnim antygenem C20, w skojarzeniu z chemioterapią.

Oszacowano, że w 4 roku od umieszczenia rytuksymabu w wykazie leków finansowanych ze środków publicznych koszt I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem grudkowym wyniesie około 30-40\$ milionów (wielkość populacji określono na <2,000 osób). Jednakowoż spodziewane jest, że rozszerzenie zastosowania rytuksymabu przyniesie oszczędności dla systemu ochrony zdrowia w wysokości >5 mln \$ w 4 roku od zamieszczenia leku w wykazie.

Źródło: AW-21,

[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2D74BC35FB729CE9CA25719900064588/\\$File/rituximab.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2D74BC35FB729CE9CA25719900064588/$File/rituximab.pdf)

### **Kanada, Cancer Care Ontario (CCO), 2006**

**COC rekomenduje finansowanie schematu chemioterapii CHOP w skojarzeniu z rytuksymabem w ramach leczenia pacjentów uprzednio nieleczonych na chłoniaka B-komórkowego** (prof. chłoniaki pierwotny śródpiersia z dużych komórek B, chłoniak Burkitta, lub chłoniaka śródnaczyniowego). Grupa ta obejmuje pacjentów z nieleczonym chłoniakiem B-komórkowym, który przekształcił się z powolnej postaci grudkowej chłoniaka. Dodatkowo COC rekomenduje finansowanie rytuksymabu u pacjentów z chłoniakiem grudkowym lub innym chłoniakiem B-komórkowym powolnym, którzy reagują na leczenie chemioterapią wielolekową i/lub rytuksymabem.

Rytuksymab stosowany w monoterapii leczenia chłoniaka posiada korzystny profil skuteczności i toksyczności. Stosowany w skojarzeniu z trzema schematami chemioterapeutycznymi takimi jak: CVP, CHOP oraz FCM nie wydaje się znacząco zmieniać toksyczność tych schematów. Rytuksymab powinien być podawany w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> na początku każdego cyklu leczenia chemioterapii.

Źródło: AW-23,

---

<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc6-8s.pdf>

### **Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC), 2004**

SMC rekomenduje stosowanie rytuksymabu w warunkach leczenia zamkniętego (szpitalnych) u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczonych w kombinacji z CVP wobec wykazania, że w porównaniu z samą chemioterapią rytuksymab+CVP znacznie wydłuża czas do niepowodzenia w leczeniu.

Źródło: AW-24, [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Rituximab\\_MabThera.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Rituximab_MabThera.pdf)

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Rytuksymab w leczeniu pacjentów chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe (ICD10:C82) stanowi świadczenie gwarantowane na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 31 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. 2009.140. z późn. zm.) (w załączniku w części I „Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych oraz warunki ich realizacji”).

Warunki realizacji świadczenia określa zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalnego w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. Opis programu zawarty jest w załączniku nr 9: Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie chłoniaków złośliwych”(aktualizacja – zarządzenie 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. bez zmian treści TPZ). W ramach tego programu mogą być leczeni pacjenci z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem złośliwym typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, a w przypadku zastosowania monoterapii – pacjenci, u których wystąpiła oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznowa po chemioterapii.

Zgodnie z pismem DGL NFZ z dnia 25.10.2011 r. nr NFZ/CF/DGL/2011/073/0284/W/26479/DDK, rocznie w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” leczonych jest ok. 1800 pacjentów, a wartości wykonanych świadczeń wynoszą ok. 55 mln. złotych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tab. 16. Koszty refundacji substancji czynnej rituksymab w latach 2009-2011 w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” – według danych DGL NFZ**

Lata	Liczba pacjentów (nr PESEL)	Wartość wykonanych świadczeń
2009	1824	55 675 471,88 PLN
2010	1848	55 330 705,78 PLN
2011 do sierpnia	1342	39 995 054,81 PLN

Zgodnie z dalszą korespondencją z NFZ (pismo nr NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/DDK z 10.02.2012r.), **leczenie rituksymabem większości pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze grudkowe zachodzi w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”**, natomiast lek finansowany jest także w pojedynczych przypadkach w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Zauważyć należy, że zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 15 lutego 2010 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, **rytuksymab dla rozpoznania ICD10 C82 nie jest uwzględniony** w załączniku nr 2 część A „Wykaz substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem według ICD – 10”.

Poniższe tabele przedstawiają ilość chorych (unikalnych numerów PESEL) oraz wartość świadczeń wykonanych w poszczególnych latach (2009 – 2011), uwzględnione zostały pozycje dla: C82 – Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy) i C83 – Chłoniaki nieziarnicze rozlane. Poszczególne tabele pokazują dane o finansowaniu z poszczególnych źródeł: TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych”, katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Dane pochodzą z NFZ (pismo nr NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/DDK z 10.02.2012).

**Tab. 17. Liczby pacjentów (niepowtarzalnych numerów Pesel), wskazań ICD-10 C82 i C83, kosztów refundacji w latach 2009 – 2011 w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych” dla substancji rituksymab**

	2009	2010	2011

ICD-10	Liczba unikalnych numerów Pesel	Wartość wykonanych świadczeń	Liczba unikalnych numerów Pesel	Wartość wykonanych świadczeń	Liczba unikalnych numerów Pesel	Wartość wykonanych świadczeń
C82	52	834180,7	45	922763,6	37	641369,4
C82.0	119	2603704	138	3287443	137	3572365
C82.1	19	285486,6	19	445143,6	16	284998,3
C82.2			1	6606	2	13773,5
C82.7	70	1452891	67	1376303	54	1250669
C82.9	113	2245853	99	1678521	76	1646018
<b>C82 łącznie</b>	<b>373</b>	<b>7 422 115,3</b>	<b>369</b>	<b>7 716 780,2</b>	<b>322</b>	<b>7 409 193,2</b>
C83	147	3116693	170	2733865	98	1474086
C83.0	166	2917751	148	2769672	124	2347427
C83.1	39	724056,2	36	576145,9	2	20905,03
C83.2	107	2198274	106	2504790	75	1387068
C83.3	41	1150193	29	905528,5	16	249975,4
C83.4	37	892305,5	52	1223382	51	1273303
C83.5	163	4613361	176	5382046	153	4348277
C83.6	14	215658,4	22	285382	22	553358,1
C83.7	22	313785	26	439233	17	217555,3
C83.8	375	9942425	382	8873822	287	6521951
C83.9	259	6373214	320	7886792	256	6226166
<b>C83 łącznie</b>	<b>1370</b>	<b>32 457 716</b>	<b>1467</b>	<b>33 580 658</b>	<b>1101</b>	<b>24 620 072</b>
<b>C82 i C83</b>	<b>1743</b>	<b>39 879 831</b>	<b>1836</b>	<b>41 297 438</b>	<b>1423</b>	<b>32 029 265</b>

Widoczne są różnice w łącznej liczbie pacjentów (niepowtarzalny nr PESEL) oraz wartościach wykonanych świadczeń między pismami DGL NFZ. Nr NFZ/CF/DGL/2011/073/0284/W/26479/DDK z dnia 25.10.2011r. oraz NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/DDK z dnia 10.02.2012r. Może to wynikać z faktu, że zgodnie z pismem NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/DDK w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” refundowane jest leczenie pacjentów klasyfikowanych nie tylko do ICD C82 i C83, ale też innych kodów ICD. Pismo nr NFZ/CF/DGL/2011/073/0284/W/26479/DDK podaje tylko łączne liczby pacjentów i wartości wykonanych świadczeń dla TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” bez wskazania, z jakich ICD10 pochodzą pacjenci.

**Tab. 18. Liczby pacjentów (niepowtarzalnych numerów Pesel), wskazań ICD-10 C82 i C83, kosztów refundacji w latach 2009 – 2011 w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii dla substancji rytuksymab.**

	2009		2010		2011	
ICD-10	Liczba unikalnych numerów Pesel	Wartość wykonanych świadczeń	Liczba unikalnych numerów Pesel	Wartość wykonanych świadczeń	Liczba unikalnych numerów Pesel	Wartość wykonanych świadczeń
C82			1	5505		



C82.0	3	60949,82			2	14064
C82.1	2	45131,9	1	23121		
C82.7	3	85382,1	1	3303	3	23004,4
C82.9	11	154250,1	5	65399,4	4	26182,7
<b>C82 łącznie</b>	<b>19</b>	<b>345 713,92</b>	<b>8</b>	<b>97 328,4</b>	<b>9</b>	<b>63 251,1</b>
C83	1	8257,5	2	16294,8	1	7548,41
C83.0	6	96360,42	4	33580,5	3	27091,42
C83.1	1	0			2	15483,01
C83.2	5	70243,8	2	14313	2	14573
C83.4	2	25323			1	7416,5
C83.5			1	0	2	13956,28
C83.6	1	6606			1	7416,5
C83.7	4	101058,59			3	44671,17
C83.8	12	106012	5	523607,53	7	80166
C83.9	14	110058,83	6	36498,15	7	58160,06
<b>C83 łącznie</b>	<b>46</b>	<b>422 861,55</b>	<b>20</b>	<b>624 293,98</b>	<b>29</b>	<b>276 482,35</b>
<b>C82 i C83</b>	<b>65</b>	<b>768 575,5</b>	<b>28</b>	<b>721 622,4</b>	<b>38</b>	<b>339 733,5</b>

Tab. 19. Liczby pacjentów (niepowtarzalnych numerów Pesel), wskazań ICD-10 C82 i C83, kosztów refundacji w latach 2010 – 2011 w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” dla substancji rytuksymab

ICD-10	2010		2011	
	Liczba unikalnych numerów Pesel	Wartość wykonanych świadczeń	Liczba unikalnych numerów Pesel	Wartość wykonanych świadczeń
C82.0	7	229008	2	18426,5
C82.9	1	1638		
C83.7	1	131859,6		
<b>C82 i C83</b>	<b>9</b>	<b>362 505,6</b>	<b>2</b>	<b>18 426,5</b>

Źródło: AW-6

## 5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat refundacji produktu leczniczego Mabthera w leczeniu chłoniaków grudekowych w innych krajach (stan na 1 grudnia 2011 roku) zgodnie z informacjami otrzymanymi od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**Tab. 20. Refundacja produktu leczniczego Mabthera we wskazaniu leczenie chłoniaków grudkowych w innych krajach (stan na 1 grudnia 2011 roku) zgodnie z informacjami otrzymanymi od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego**

Kraj	Chłoniak grudkowy ( <i>follicular lymphoma</i> )			
	Leczenie chorych uprzednio nieleczonych	Leczenie podtrzymujące po I linii	Leczenie chorych z nawrotem choroby i chorych, u których wystąpiła oporność na leczenie	Leczenie podtrzymujące
Austria	TAK	TAK	TAK	TAK
Belgia	TAK	TAK	TAK	TAK
Czechy	TAK	TAK	TAK	TAK
Dania	TAK	Brak danych	TAK	TAK
Estonia			TAK	TAK
Finlandia	TAK	TAK	TAK	TAK
Francja	TAK	TAK	TAK	TAK
Grecja	TAK	TAK	TAK	TAK
Hiszpania	Brak danych	Brak danych	TAK	TAK
Holandia	TAK	Brak danych	TAK	TAK
Irlandia	TAK	TAK	TAK	TAK
Litwa	TAK		TAK	TAK
Luksemburg	TAK	TAK	TAK	TAK
Łotwa	TAK		TAK	TAK
Niemcy	TAK	TAK	TAK	TAK
Norwegia	TAK	TAK	Brak danych	TAK
Portugalia	TAK	Brak danych	TAK	TAK
Rumunia	TAK			TAK
Słowacja	TAK			TAK
Słowenia	TAK		TAK	TAK
Szwajcaria	TAK	TAK	TAK	TAK
Szwecja	TAK	TAK	TAK	TAK
Węgry	TAK		TAK	TAK
Wielka Brytania	TAK	TAK	TAK	TAK
Włochy	Brak danych	Brak danych	TAK	TAK

Źródło: AW-7

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

Raport niniejszy został opracowany na podstawie kompletu analiz dostarczonego przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego „Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP lub CVP) w terapii chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III/IV stopniu klinicznego zaawansowania, wcześniej nieleczonych” zawierającego następujące analizy:

1. Analizę problemu decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP lub CVP) w terapii wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, ██████████, luty 2011.
2. Analizę kliniczną opartą o przegląd systematyczny, dla zastosowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP lub CVP) w terapii chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, wcześniej nieleczonych, ██████████, listopad 2010.
3. Analizę ekonomiczną stosowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP lub CVP) w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczonych, w odniesieniu do stosowania samej chemioterapii CHOP lub CVP, ██████████, marzec 2011.
4. Analizę wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o kontynuacji finansowania ze środków publicznych rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią CVP i CHOP w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego stosowanego w ramach I linii leczenia chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu zaawansowania klinicznego w Polsce, ██████████, marzec 2011.

Źródło: AW-1, AW-2, AW-3, AW-4, AW-7

### 6.1. Analiza kliniczna

W ramach analizy klinicznej podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Mabthera przedstawił raport pt. „Analiza kliniczna oparta o przegląd systematyczny, dla zastosowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP lub CVP) w terapii chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, wcześniej nieleczonych” autorstwa ██████████, listopad 2010.

W oparciu o literaturę, a przede wszystkim wytyczne postępowania klinicznego można stwierdzić, że u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczonych najczęściej stosowane i zalecane jest leczenie rytuksymabem w połączeniu z schematami chemioterapii CVP i CHOP. Analitycy AOTM uznali, że wybór skojarzenia rytuksymabu z tymi schematami dokonany przez autorów dostarczonych do Agencji analiz jest akceptowalny.

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

##### 6.1.1.1. Metodologia podmiotu odpowiedzialnego

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono:

- 1 RCT III fazy porównujące bezpośrednio leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie CVP (R-CVP) z samą chemioterapią (CVP), (M39021: Marcus 2005, 2006, 2008, 2010, Imrie 2005, Solal-Celigny 2005) oraz

- 1 RCT prospektywne III fazy porównujące bezpośrednio leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie CHOP (R-CHOP) z samą chemioterapią (CHOP), (Hiddemann 2005, Buske 2005, 2006, 2008, 2009).

Do analizy włączono również 1 RCT II fazy porównujące skuteczność rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie CHOP, podawanego równocześnie z chemioterapią (R-CHOP) oraz po jej zakończeniu (CHOP→R), (Ogura 2006, Tobinai 2004, Itoh 2008) oraz 1 non-RCT (wieloośrodkowe otwarte badanie jednoramienne), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią CHOP, w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczonych (Czuczman 1999, 2004).

Dodatkowo uwzględniono 14 opracowań wtórnych (Siddhartha G. & Vijay P. 2009; Orina J.N. & Flowers C.R. 2006; Schultz H., et prof. 2007, 2009; Olin R., et prof. 2010; Gao G., et prof. 2010; Ghilmini M. 2005; Cohen et prof. 2003; Boye et prof. 2003; Mohrbacher A. 2005; Solal-Celigny P. 2006; Aksoy S., et prof. 2009; Cheung M.C., et prof. 2007; Turturro F. 2007), w których porównywano wyniki badań z zastosowaniem immunochemioterapii z brakiem leczenia rytuksymabem, czyli samą chemioterapią oraz wyniki uzyskiwane przy zastosowaniu różnych schematów immunochemioterapii.

Przeszukiwano bazy Pubmed, Embase, oraz Cochrane Library (The Cochrane Controlled Trials Register). Tabela poniżej przedstawia metodykę analizy efektywności klinicznej podmiotu odpowiedzialnego.

**Tab. 21. Zestawienie metodyki analizy efektywności klinicznej podmiotu odpowiedzialnego**

Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Włączone badania kliniczne
Ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP lub CVP) w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczonych.	Do 08.10.2010	<p><b>Populacja:</b> chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczeni rytuksymabem</p> <p><b>Interwencja:</b> zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (R-CHOP lub R-CVP)</p> <p><b>Komparatory:</b> brak leczenia rytuksymabem – stosowanie tylko chemioterapii (CHOP lub CVP)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> czas do niepowodzenia leczenia (TTF), czas do wystąpienia progresji choroby (TTP), czas przeżycia całkowitego (OS), czas do następnego leczenia chłoniaka (TNLT), czas trwania odpowiedzi na leczenie (RD), ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), czas przeżycia wolny od choroby (DFS), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) i profil bezpieczeństwa</p>	<p><u>1RCT</u> – CVP vs. R-CVP</p> <p><u>1RCT</u> – CHOP vs. R-CHOP</p> <p><u>1RCT</u> – R-CHOP vs. CHOP→R</p> <p><u>1non-RCT</u> – R-CHOP</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> w analizie nie brano pod uwagę badań odnoszących się do innych wskazań dla zastosowania rytuksymabu w leczeniu chłoniaka grudkowego jak: leczenie podtrzymujące, leczenie w przypadku nawrotu choroby. Nie uwzględniono również badań odnoszących się do leczenia innych rodzajów chłoniaków i nowotworów, zastosowania innych od CVP i CHOP schematów chemioterapii oraz badań, w których stosowano dodatkowe leki lub formy terapii mogące zmodyfikować wyniki.</p>

Źródło: AW-1, AW-2

### 6.1.1.2. Metodologia analityków AOTM

W czasie ustalania przez analityków AOTM metodologii wyszukiwania dowodów naukowych na potrzeby niniejszego raportu prace nad wytycznymi postępowania klinicznego nad zastosowaniem rytuksymabu w

połączeniu z chemioterapią w I linii leczenia chłoniaków nieziarniczych grudkowych u pacjentów wcześniej nieleczonych w III-IV stopniu zaawansowania były w toku. Ponadto, intencją analityków AOTM było wyszukanie dowodów na zastosowanie rytuksymabu w połączeniu nie tylko ze schematami CHOP i CVP, ale też innymi tak, aby uzyskać pełen obraz efektywności klinicznej ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Wobec tego zdecydowano o niezawężaniu strategii wyszukiwania do stosowania konkretnego schematu chemioterapii z lub bez rytuksymabu.

Selekcję publikacji zarówno na podstawie tytułów i abstraktów, jak i publikacji pełnotekstowych wykonywało równocześnie trzech analityków (██████████). W razie niezgodności, decyzje o włączeniu do analizy danego dowodu podejmowano drogą dyskusji do czasu osiągnięcia konsensusu.

Strategię wyszukiwania dowodów naukowych przeprowadzoną przez analityków AOTM przedstawia załącznik AW-32.

Ostatecznie, w wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez AOTM od 1998 roku (uzyskanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Mabthery) do 28.11.2011 w bazach Pubmed, Embase, oraz Cochrane Library (The Cochrane Controlled Trials Register) oprócz 2 badań klinicznych III fazy odnalezionych przez podmiot odpowiedzialny (R-CVP vs CVP – badanie M39021) oraz (R-CHOP vs CHOP – badanie GLSG'00), wyszukano:

- 1 RCT III fazy porównujące bezpośrednio leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie MCP (mitoksantron, cyklofosfamid, prednizon) (R-MCP) z samą chemioterapią (MCP) – badanie OSHO-39 (publikacje *Herold 2007* w polskiej wersji językowej z lutego 2008 oraz *abstrakty/doniesienia konferencyjne Herold 2005, 2006 i 2010*) oraz

- 1 RCT III fazy porównujące bezpośrednio leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie CHVP i interferonem (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon + interferon alfa) (R-CHVP-INFalfa) z samą chemioterapią i interferonem (CHVP-INFalfa) badanie FL2000 (publikacje *Salles 2008* oraz *abstrakty/doniesienia konferencyjne Foussard 2006, Salles 2004, 2006 i 2007*).

Zidentyfikowano również publikację zawierającą opisy retrospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego na populacji japońskiej oceniającego stosowanie chemioterapii w połączeniu z rytuksymabem w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek B – publikacja *Nagai 2008*.

Oprócz wyszukanych przez podmiot opracowań wtórnych analitycy AOTM zidentyfikowali jedno opracowanie tego typu – przegląd systematyczny bez metaanalizy *Vidal 2011*. Zawiera ono jednak wyniki dwóch już wyszukanych przez podmiot przeglądów – *Schultz 2007 i Cheung 2007*, więc nie przedstawiono informacji z pochodzących z tej publikacji. Zidentyfikowano jedną metaanalizę *Lanini 2011* dotyczącą bezpieczeństwa połączeń rytuksymabu z chemioterapią w leczeniu chłoniaków.

Publikacje dodatkowo wyszukane przez analityków AOTM przedstawione są w pkt. 6.1.4.2.2. *Inne odnalezione informacje*.

Tabela poniżej przedstawia metodykę analizy efektywności klinicznej przeprowadzoną przez analityków AOTM.

Tab. 22. Zestawienie metodyki analizy efektywności klinicznej analityków AOTM

Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Włączone badania kliniczne
<p>Ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczonych.</p>	<p>Od 1998 do 28.11.2011</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczeni</p> <p><b>Interwencja:</b> zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią</p> <p><b>Komparatory:</b> brak leczenia rytuksymabem – stosowanie tylko chemioterapii</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> czas do niepowodzenia leczenia (TTF), czas do wystąpienia progresji choroby (TTP), czas przeżycia całkowitego (OS), czas do następnego leczenia chłoniaka (TNLT), czas trwania odpowiedzi na leczenie (RD), ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), czas przeżycia wolny od choroby (DFS), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) i profil bezpieczeństwa</p>	<p>Badanie wcześniej odnalezione przez podmiot: <u>1RCT</u> – CVP vs. R-CVP <u>1RCT</u> – CHOP vs. R-CHOP</p> <p>Badania odnalezione dodatkowo przez analityków AOTM: <u>1 RCT</u> – MCP vs R-MCP <u>1 RCT</u> – CHVP-INF vs R-CHVP-INF</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> w toku przeszukiwania nie brano pod uwagę: - badań odnoszących się do innych wskazań dla zastosowania rytuksymabu w leczeniu chłoniaka grudkowego jak: leczenie podtrzymujące, leczenie w przypadku nawrotu choroby. - badań biochemicznych/ immunologicznych - badań jednoramiennych - badań dwuramiennych, w których rytuksymab stosowany był w obu ramionach - badań nad dawkowaniem rytuksymabu - badań z liczbą pacjentów ≤30</p>

### 6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi AOTM

#### Ograniczenia omówione przez autorów dostarczonej do AOTM analizy w odniesieniu do badań R-CVP vs CVP (badanie M39021) oraz R-CHOP vs CHOP (badanie GLSG'00):

1. Niewielka liczba badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w schematach CVP i CHOP z brakiem leczenia rytuksymabem, czyli samą chemioterapią, w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczonych. Odnaleziono tylko jedno badanie porównujące immunochemioterapię w schemacie CVP oraz rytuksymab z chemioterapią w schemacie CVP oraz jedno badanie porównujące immunochemioterapię w schemacie CHOP oraz rytuksymab z chemioterapią w schemacie CHOP.
2. Wpływ na wyniki kontynuacji badania porównującego immunochemioterapię w schemacie CHOP z samą chemioterapią miało wprowadzenie leczenia podtrzymującego, ponieważ u części pacjentów zastosowano leczenie interferonem  $\alpha$  lub przeprowadzono transplantację komórek krwiotwórczych. Część pacjentów poddano wyłącznie obserwacji. Na wyniki kontynuacji badania porównującego immunochemioterapię w schemacie CVP z samą chemioterapią wpływ miało leczenie podtrzymujące rytuksymabem lub brak leczenia.

3. Wszystkie zawarte w analizie badania kliniczne różniły się między sobą celem oraz metodyką. Dwa badania porównywały rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (R-CVP lub R-CHOP) z brakiem leczenia rytuksymabem (CVP lub CHOP).
4. Analizowane punkty końcowe były podobnie zdefiniowane w różnych badaniach, podobnie jak definicje odpowiedzi na leczenie. Jednak nie były one identyczne, a dodatkowe różnice w metodzie przeprowadzenia badań sprawiają, że wyciąganie ogólnych wniosków powinno być ostrożne.

Autorzy raportu podmiotu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych. Uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia badań nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy klinicznej rozpatrywanego schematu terapeutycznego.

### **Ograniczenia wg. analityków AOTM w odniesieniu do wszystkich przedstawionych w niniejszym raporcie badań:**

5. Wszystkie badania włączone do niniejszej analizy były niezaślepiene. Mogło mieć to istotny wpływ na wyniki badań w przypadku, gdy określone parametry efektywności klinicznej zależały od subiektywnej oceny badacza lub pacjenta. Na przykład, na podstawie badania M39021 można zauważyć, że ocena tych samych parametrów skuteczności klinicznej dokonana przez badaczy różniła się od oceny dokonanej przez zespół weryfikacyjny (patrz pkt 6.1.4.1.1. poniżej).
6. W odniesieniu do przeżycia całkowitego wnioskowanie o skuteczności rytuksymabu powinno być bardzo ostrożne nie tylko ze względu na zastosowanie leczenia podtrzymującego po terapii pierwszoliniowej przewidzianej w badaniach, ale również ze względu na nawrotowy charakter chłoniaków grudkowych, a zatem konieczność wdrażania kolejnych linii leczenia. Nie bez znaczenia jest także fakt, że okres obserwacji pacjentów po zakończeniu badań jest ograniczony i nie przekracza na dzień opracowywania niniejszej analizy 5 lat w sytuacji, gdy przebieg naturalny choroby wskazuje na 8-10 letnie średnie przeżycie. Ponadto, dane z kolejnych okresów obserwacji nie zawsze publikowane są w postaci publikacji pełnotekstowych, a tylko w formie abstraktów z definicji o niskiej wiarygodności (prof. 5-letni *follow-up* w badaniu GLSG'00).
7. W przypadku badania M39021 ocena odpowiedzi na leczenie po 3 latach od jego zakończenia była prowadzona, gdy miało to w ocenie badacza uzasadnienie kliniczne. Zatem po tym czasie nie były wyznaczone stałe interwały obserwacji i wnioskowanie na temat skuteczności określanej czasem do wystąpienia danego zdarzenia (prof. w sytuacji progresji wynikającej ze wzrostu zmian masywnych, ale bez gorszego samopoczucia pacjenta) powinno być ostrożne (na podstawie *Scientific Discussion, EMEA 2005*).

Analitycy AOTM rozważyli każde ograniczenie występujące we wszystkich badaniach referencyjnych. Uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia badań nie uniemożliwiają ich włączeniu do analizy klinicznej rozpatrywanego postępowania terapeutycznego.

### **Ograniczenia metodologiczne analizy podmiotu:**

1. Analitycy AOTM za akceptowalne uznali uwzględnienie w dostarczonej przez podmiot analizie wyników badań nad skojarzeniem rytuksymabu tylko ze schematami chemioterapii CHOP i CVP w związku z faktem, że wytyczne kliniczne i finansowe w odniesieniu do rozpatrywanego wskazania najczęściej zalecają właśnie takie zestawienia. Autorzy dostarczonych analiz opracowali metodologie wyszukiwania dowodów naukowych wykluczającą inne niż w/w skojarzenia rytuksymabu z chemioterapią. W związku z tym nie przedstawili danych z badań klinicznych na temat innych, alternatywnych skojarzeń rytuksymabu z lekami przeciwnowotworowymi, które rzadziej, ale również są stosowane w praktyce klinicznej. Nie jest to jednak ograniczenie poważne.
2. Autorzy dostarczonej do AOTM analizy klinicznej wyniki pochodzące z ocenianych badań czerpią nie tylko z publikacji, ale także z abstraktów/doniesień konferencyjnych. Nie oceniają przy tym

wartości dowodowej tych ostatnich i dane z nich pochodzące traktują na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych. Powodem włączenia abstraktów do niniejszej analizy przez analityków AOTM był jedynie fakt, że przedstawiały one dane z kolejnych okresów obserwacji pacjentów w badaniach. Jednakże w opinii analityków AOTM wartość dowodowa danych pochodzących z abstraktów jest z definicji niska i w treści niniejszego raportu dane te przedstawiono *kursywą*.

3. Podczas oceny strategii wyszukiwania dowodów naukowych podmiotu stwierdzono nałożenie filtrów na bazy Pubmed oraz Embase takich jak *Humans, Meta-Analysis, Review czy Systematic Review*. Przeszukiwanie prowadzone z zastosowaniem takich filtrów mogło stwarzać zagrożenie wykluczenia publikacji, które nie posługują się w/w słowami lub sformułowaniami. Nie jest to jednak ograniczenie poważne, ponieważ wyniki przeszukiwań podmiotu oraz analityków AOTM są zbieżne w zakresie opracowań opisujących stosowanie R-CHOP vs CHOP oraz R-CVP vs CVP.
4. W czasie próby odtworzenia strategii podmiotu przez analityków AOTM stwierdzono, że możliwe było wykonanie tego jedynie w bazie Pubmed.

Analitycy AOTM rozważyli każde ograniczenie metodologiczne występujące w analizie podmiotu i uznali ją za zasadniczo zgodną z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych.

Źródło: AW-27

### 6.1.3. Analiza kliniczna – charakterystyka badań pierwotnych

Do analizy włączono randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie CVP (R-CVP) z samą chemioterapią (CVP): badanie M39021, oraz randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie CHOP (R-CHOP) z samą chemioterapią (CHOP): badanie GLSG'00.

W raporcie podmiotu odpowiedzialnego przedstawiono charakterystykę i wyniki dwóch badań klinicznych niebezpośrednich: 1 RCT II fazy porównujące skuteczność rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w schemacie CHOP podawanego równocześnie z chemioterapią (R-CHOP) oraz po jej zakończeniu (CHOP→R), (badania *Ogura 2006, Tobinai 2004, Itoh 2008*) oraz 1 non-RCT (wieloośrodkowe otwarte badanie jednoramienne), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią CHOP (R-CHOP), (badania *Czuczman 1999, 2004*). Zauważyć należy, że zgodnie z kryteriami włączenia dowodów naukowych podmiotu odpowiedzialnego, do analizy efektywności klinicznej rytuksymabu miały być wzięte badania, w których interwencją było zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (R-CHOP lub R-CVP), a komparatorem – brak leczenia rytuksymabem, czyli stosowanie tylko chemioterapii (odpowiednia CHOP lub CVP). W odniesieniu do kryteriów AOTM, interwencją miał być rytuksymab+chemioterapia, natomiast komparatorem – sama chemioterapia. Taki dobór kryteriów miał zapewnić wyszukanie dowodów naukowych w postaci badań porównawczych bezpośrednich umożliwiających wnioskowanie o efektywności klinicznej rytuksymabu. Badania *Ogura 2006, Tobinai 2004, Itoh 2008* oraz *Czuczman 1999, 2004* nie spełniają tych kryteriów. Wobec tego faktu oraz w związku z dostępnością badań bezpośrednich analitycy AOTM zdecydowali o niewłączeniu wyników dwóch w/w badań do niniejszej analizy.

Skrócona charakterystyka badań M39021 oraz GLSG'00 przedstawia tabela poniżej. Pełna charakterystyka badań znajduje się w załączniku AW-25.



**Tab. 23. Skrócona charakterystyka badań włączonych przez podmiot odpowiedzialny do analizy klinicznej**

Badanie	Populacja	Grupy oceniane	Czas i schemat obserwacji	Punkty końcowe	Badanie
<b>M39021</b> <i>publikacje Marcus 2005, 2008, 2010 oraz abstrakty Solal-Celigny 2005</i> Badanie rejestracyjne sponsorowane przez F. Hoffman La Roche Ltd.	Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczeni <u>Wiek pacjentów:</u> ≥ 18 lat, mediana wieku R-CVP/CVP: 52/53 lat, <u>Płeć:</u> mężczyźni 54% w obu grupach,	<b>R-CVP</b> <b>N=162</b>  <b>CVP</b> <b>N=159</b>	Czas trwania badania: 2000 – 2002, <b>Okres obserwacji: 53 miesiące</b>	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> TTF <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> RR, OS, DR, TNLT, DFS, TTP, profil bezpieczeństwa	Badanie III fazy typu IIA, wieloośrodkowe (47 ośrodków) randomizowane, otwarte, w układzie równoległym, typu superiority, z analizą ITT. Ocena w skali Jadad: 3/5
<b>Badanie GLSG'00</b> <i>publikacje Hiddemann 2005, Buske 2006 oraz abstrakty Buske 2006, 2008, Hiddemann 2004</i> Badanie rejestracyjne prowadzone przez German Lymphoma Study Group	chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczeni <u>Wiek pacjentów:</u> ≥ 18 lat, mediana wieku R-CHOP: 54 (29-82) lat, CHOP: 57 (29-79) lat, <u>Płeć:</u> R-CHOP/CHOP Mężczyźni: 88 (39%)/105 (49%), Kobiety: 135 (61%)/100 (51%),	<b>R-CHOP</b> <b>N=223</b>  <b>CHOP</b> <b>N=205</b>	Czas trwania badania: maj 2000 – sierpień 2003 <b>Okres obserwacji: 58 miesięcy</b>	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> TTF <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> OR, OS, DR, DP, profil bezpieczeństwa	Badanie typu IIA, wieloośrodkowe (200 ośrodków) randomizowane, otwarte, w układzie równoległym, typu superiority, z analizą ITT. Ocena w skali Jadad: 3/5

**Wyjaśnienia skrótów punktów końcowych:**

- OS – ang. Overall Survival – czas przeżycia całkowitego,
- PFS – ang. Progression Free Survival – czas przeżycia wolny od progresji choroby
- RR/OR/ORR – ang. Response Rate/ Objective Response/ Objective Response Rate – odsetek odpowiedzi na leczenie, w tym odsetek całkowitych odpowiedzi niepotwierdzonych (Cru – ang. Complete Response unconfirmed), całkowita odpowiedź na leczenie (CR – ang. Complete Response), częściowa remisja (PR – ang. Partial Response).
- TTF – ang. Time to Treatment Failure – czas do niepowodzenia leczenia,
- TTP – ang. Time To disease Progression – czas do progresji choroby,
- DR/RD – ang. Duration Response/ Response Duration – czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- TNLT – ang. Time to Next Lymphoma Treatment – czas do następnego leczenia chłoniaka lub zgonu,
- DFS – ang. Disease Free Survival – czas przeżycia wolny od choroby,
- PD – ang. Progression Disease – progresja choroby,

## 6.1.4. Wyniki analizy klinicznej

### 6.1.4.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

#### 6.1.4.1.1. Informacje z raportu

##### 1. Badanie M39021 – CVP vs R-CVP

Badanie M39021 dostarczyło dowodów, na podstawie których w czerwcu 2004 roku decyzją Komisji Europejskiej rozszerzono zakres wskazań rejestracyjnych Mabthery o zastosowanie w leczeniu pierwszoliniowym pacjentów cierpiących na chłoniaka grudkowego w III-IV stopniu zaawansowania klinicznego w skojarzeniu ze schematem CVP (cyklofosamid, winkrystyna, prednizolon). W odniesieniu do dokumentacji rejestracyjnej Mabthery, wyniki badania M39021 zostały przedstawione w raporcie oceniającym *Scientific Discussion, EMEA 2005* upublicznionym na stronach internetowych Europejskiej Agencji Leków. Raport ten został opracowany na podstawie raportu końcowego z badania. Informacje przedstawione poniżej pochodzą z raportu podmiotu odpowiedzialnego dostarczonego do AOTM sprawdzonego zgodnie z publikacjami odnalezionymi w czasie przeszukiwania medycznych baz danych przez analityków AOTM oraz raportem oceniającym *Scientific Discussion, EMEA 2005*.

**Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu był czas do niepowodzenia leczenia (TTF)** zdefiniowany jako okres od momentu losowego przypisania pacjenta do określonej grupy do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: progresji choroby, nawrotu choroby po odpowiedzi na leczenie, zastosowania nowego leczenia przeciw chłoniakowi, stabilizacji choroby po 4 cyklach, zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

Zgodnie z zapisami raportu oceniającego *Scientific Discussion, EMEA 2005* definicja parametru TTF w badaniu M39021 nie jest całkowicie zgodna z definicją stosowaną w innych badaniach klinicznych tego typu z powodu uwzględnienia w niej stabilnej choroby po 4 cyklu leczenia (SD4) jako jednego z warunków uznania niepowodzenia leczenia – zgodnie z protokołem badania, pacjenci z SD4 mieli być wykluczani z badania. Jednakże, po pierwszej ocenie danych z badania dokonanej przez zespół weryfikacyjny *Data Safety Monitoring Committee (DSMC)* stwierdzono, że w czasie trwania badania nie postępowano jednakowo ze wszystkimi pacjentami osiągającymi SD4 – w przypadku ramienia R-CVP było bardziej prawdopodobne, że tacy pacjenci będą kontynuować leczenie w czasie gdy w przypadku ramienia CVP było bardziej prawdopodobne, że zostaną wycofani z badania i zaczną inną terapię. W związku z tym wprowadzono zmianę protokołu (ang. amendment) i określono SD4 jako niepowodzenie leczenia. Ponadto, w planie statystycznym wprowadzono dodatkowy ‘badawczy’ (ang. exploratory) parametr – TTP: czas do wystąpienia progresji choroby, czyli okres od momentu losowego przypisania pacjenta do określonej grupy do momentu wystąpienia progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Parametr ten był niezależny od SD4 i do jego obliczenia zebrano dane od wszystkich pacjentów niezależnie od tego, czy osiągnęli SD4 lub rozpoczęli nowe leczenie antychłoniakowe. **Zatem w opinii analityków AOTM parametr TTP jest bardziej wiarygodny niż parametr TTF**, jakkolwiek w obu uzyskano istotność statystyczną na korzyść grupy R-VCP (wydłużenie czasu).

##### **Drugorzędowymi punktami końcowymi były:**

- czas trwania odpowiedzi na leczenie (RD) – okres pomiędzy odpowiedzią na leczenie a nawrotem choroby lub zgonem pacjenta,
- czas do nowego leczenia chłoniaka lub zgonu (TNLT) – okres od momentu losowego przypisania pacjenta do określonej grupy do rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia lub śmierci chorego,
- czas przeżycia wolny od choroby (DFS) – okres między całkowitą odpowiedzią na leczenie a nawrotem choroby lub zgonem pacjenta,
- całkowite przeżycie (OS) – okres od momentu losowego przypisania pacjenta do określonej grupy do zgonu,
- odsetek odpowiedzi (OR).

Ponadto oceniano parametr Q-TWIST, czyli czas przeżycia bez objawów choroby lub wystąpienia toksycznych następstw leczenia wpływających na jakość życia chorych.

W odniesieniu do parametrów ORR, TTF i TTP na podstawie raportu oceniającego *Scientific Discussion, EMEA 2005* można wywnioskować, że ich analiza dokonana przez badaczy różniła się w pewnym stopniu od analizy przeprowadzonej przez zespół weryfikujący *Critical Event Committee (CEC)* – badacze wykazywali wyższe wyniki dla w/w parametrów zarówno w grupie R-CVP jak i CVP niż zespół CEC. Ostatecznie jednak zarówno badacze jak i zespół weryfikujący w swoich szacowaniach uzyskiwali istotność statystyczną w ORR, TTF i TTP na korzyść grupy R-CVP. Szczegółowe informacje na ten temat znajdują się w tekście poniżej przy wskazanych parametrach.

Źródło: 19, 20, 21, 22, 34, 37, 38, AW-1, AW-2, AW-9, AW-28, AW-29, AW-30

## Wyniki:

### i. Przeżycie całkowite

Tabela poniżej przedstawia liczbę i odsetek pacjentów z oszacowanym OS po upływie 30 miesięcy (2,5 roku), 3 lat, 4 lat i 53 miesięcy (4 lata i 5 miesięcy) od rozpoczęcia leczenia.

**Tab. 24. Liczba i odsetek pacjentów z oszacowanym przeżyciem całkowitym (OS) oraz korzyść względna (RB) lub hazard względny (HR) z przeżycia w trakcie 30 miesięcy (2, 5 roku), 3 lat, 4 lat i 53 miesięcy (4 lata i 5 miesięcy) od rozpoczęcia leczenia.**

Punkt końcowy	Grupa R-CVP N=162	Grupa CVP N=159	RB** lub HR (95% CI)	Wartość P <sup>^</sup>
Przeżycie całkowite w ciągu 2,5 roku (n, %)	144** (89%)	135** (85%)	RB=1,05 (0,96-1,14)	0,22*
Przeżycie całkowite w ciągu 3 lat (n, %)	144** (89%)	129** (81%)	RB=1,10 (1,00-1,20)	0,07*
Przeżycie całkowite w ciągu 4 lat (n, %)	134** (83%)	122** (77%)	RB=1,08 (0,96-1,20)	<b>0,029*</b>
Przeżycie całkowite w ciągu 4 lat i 5 miesięcy (n, %)	131 (81%)	113 (71%)	HR=0,60 (95% CI: 0,38-0,96)	<b>0,03*</b>

\* oszacowania dokonano metodą Kaplana-Meier'a; <sup>^</sup> wartości p obliczone przez autorów publikacji referencyjnych; \*\* obliczone przez autora analizy.

Oszacowania OS przy kolejnych interwałach obserwacji dały wynik istotny statystycznie dopiero po 4 roku leczenia na korzyść grupy R-CVP (p=0,029). Po 4 latach i 5 miesiącach od rozpoczęcia leczenia OS był nadal większy w grupie R-CVP przy p=0,03.

Tabela poniżej przedstawia liczbę i odsetek zgonów w podziale na zgony wszystkie i te z powodu chłoniaka oraz względne ryzyko (RR) zgonu po upływie 30, 42 i 53 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

**Tab. 25. Liczba i odsetek zgonów oraz względne ryzyko (RR) zgonu po upływie 30, 42 i 53 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.**

Punkt końcowy	Grupa R-CVP N=162	Grupa CVP N=159	RR* (95% CI)	Wartość p
<b>30 miesięcy</b>				

Zgon (n (%) pacjentów)	21 (13%)*	28 (17,6%)*	0,74 (0,44-1,24)	0,316*
Zgon z powodu chłoniaka (n (%) pacjentów)	13 (8%)	22 (14%)	0,58 (0,30-1,11)	0,088^
<b>42 miesiące</b>				
Zgon (n (%) pacjentów)	23 (14%)*	35 (22%)*	0,65 (0,40-1,04)	0,094*
Zgon z powodu chłoniaka (n (%) pacjentów)	12 (7,3%)	25 (15,7%)*	0,51 (0,27-0,96)	<b>0,02^</b>
<b>53 miesiące</b>				
Zgon (n (%) pacjentów)	31 (19%)	46 (29%)	0,66 (0,44-0,99)	0,054*

\* obliczone przez autora analizy; ^ wartość p obliczona przez autorów publikacji referencyjnej.

Po upływie 30, 42 i 53 miesięcy obserwowano więcej wszystkich zgonów, a po upływie 30 i 42 miesięcy obserwowano więcej zgonów z powodu chłoniaka w grupie CVP niż w grupie R-CVP. Jednak w odniesieniu do wszystkich zgonów, różnica nie była istotna statystycznie (najwyższa wartość p wynosiła 0,316 po 30 miesiącach, najniższa wartość p wynosiła 0,054 po 53 miesiącach). W odniesieniu do liczby zgonów z powodu chłoniaka różnica na korzyść grupy R-CVP o istotności statystycznej wystąpiła dopiero po 42 miesiącach obserwacji ( $p=0,02$ ). Brak jest danych na temat liczby zgonów z powodu chłoniaka po 53 miesiącach.

Źródło: 19, 20, 22, 34, AW-1, AW-2

## ii. Odpowiedź na leczenie

Tabela poniżej przedstawia dane na temat poszczególnych rodzajów odpowiedzi na leczenie po upływie 30, 42 i 53 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Tab. 26. Liczba i odsetek pacjentów, u których uzyskano CR, Cru, PR, ORR lub SD oraz ryzyko względne (RR) braku odpowiedzi na leczenie po upływie 30, 42 i 53 miesięcy od rozpoczęcia leczenia i parametr NNT.

Punkt końcowy <sup>#</sup>	Grupa R-CVP N=162	Grupa CVP N=159	RR* (95% CI)	NNT*/ NNH* (95% CI)	Wartość P
<b>30 miesięcy</b>					
<b>Brak całkowitej odpowiedzi (n (%) pacjentów)<sup>*#</sup></b> (Całkowita odpowiedź (CR))	<b>113 (70%)</b> (49 (30%))	<b>147 (92%)</b> (12 (8%))	0,75 (0,68-0,84)	NNT=5 (3-7)	<b>&lt;0,001^</b>
<b>Brak całkowitej niepotwierdzonej odpowiedzi (n (%) pacjentów)<sup>*#</sup></b> (Całkowita niepotwierdzona odpowiedź (Cru))	<b>145 (89%)</b> (17 (11%))	<b>155 (97%)</b> (4 (3%))	0,92 (0,87-0,97)	NNT=13 (7-39)	<b>&lt;0,001^</b>
<b>Brak częściowej odpowiedzi (n (%) pacjentów)<sup>*#</sup></b>	<b>97 (60%)</b>	<b>85 (53%)</b>	1,12	NNT=15	<b>&lt;0,001^</b>

(Częściowa odpowiedź (PR))	(65 (40%))	(74 (47%))	(0,92-1,36)	(-23-6)	
<b>Brak CR+Cru (n (%) pacjentów)*#</b> (CR+Cru)*	<b>96 (59%)</b> (66 (41%))	<b>143 (89%)</b> (16 (11%))	0,66 (0,57-0,76)	NNT=4 (3-5)	<b>&lt;0,05*</b>
<b>Brak ogólnej odpowiedzi na leczenie (n (%) pacjentów)*#</b> (Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR): CR+Cru+PR)	<b>31 (19%)</b> (131 (81%))	<b>69 (43%)</b> (90 (57%))	0,44 (0,31-0,63)	NNT=5 (3-7)	<b>&lt;0,001^</b>
<b>Brak stabilizacji choroby (n (%) pacjentów)*#</b> (SD)	<b>150 (93%)</b> (12 (7%))	<b>126 (79%)</b> (33 (21%))	1,17 (1,07-1,28)	NNH=7 (5-17)	<b>&lt;0,001^</b>
<b>Progresja choroby (n (%) pacjentów)</b>	17 (11%)	31 (20%)	0,54 (0,31-0,93)	NNT=11 (6-86)	<b>&lt;0,001^</b>
<b>42 miesiące</b>					
<b>Brak CR+Cru (% pacjentów)*#</b> (CR+Cru)	<b>96 (59%)</b> (66 (41%))	<b>142 (89%)</b> (17 (11%))	0,66 (0,58-0,76)	4 (3-5)	<b>&lt;0,0001^</b>
<b>53 miesiące</b>					
<b>Brak CR+Cru (n (%) pacjentów)*#</b> (CR+Cru)	<b>96 (59%)</b> (66 (41%))	<b>143 (90%)</b> (16 (10%))	0,66 (0,57-0,76)	4 (3-5)	<b>&lt;0,0001^**</b>
<b>Brak ogólnej odpowiedzi na leczenie (n (%) pacjentów)*#</b> (Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR): CR+Cru+PR)	<b>31 (19%)</b> (131 (81%))	<b>69 (43%)</b> (90 (57%))	0,44 (0,31-0,63)	5 (3-7)	<b>&lt;0,0001^**</b>

\* obliczone przez autora analizy; \*\* Test  $\chi^2$ ; ^ wartości p obliczone przez autorów publikacji referencyjnych; # w przypadku pozytywnych punktów końcowych prof. ORR, CR, Cru, SD przeliczono je na negatywne punkty końcowe, aby ujednolicić wnioskowanie odnośnie wartości parametru RR dla porównania wszystkich ocenianych punktów końcowych analizy.

Po 30 miesiącach obserwacji w grupie R-CVP stwierdzono istotnie statystycznie większe CR, Cru, CR+Cru, PR oraz ORR w porównaniu do grupy CVP ( $p < 0,001$  dla wszystkich parametrów oprócz CR+Cru, gdzie  $p < 0,05$ ). W grupie R-CVP było również istotnie mniej osób z progresją choroby w porównaniu do grupy CVP ( $p < 0,001$ ). Warto zauważyć, że w grupie R-CVP występowało istotnie mniej stabilizacji choroby niż w grupie CVP (7% vs 21%,  $p < 0,001$ ).

Po 42 miesiącach obserwacji w grupie R-CVP było nadal istotnie więcej CR oraz Cru niż w grupie CVP ( $p < 0,0001$ ).

Po 53 miesiącach obserwacji nadal obserwowano istotnie więcej CR oraz Cru i ORR w grupie R-CVP niż w grupie CVP ( $p < 0,0001$ ). W odniesieniu do takich punktów końcowych, jak częściowa odpowiedź (PR), choroba stabilna (SD), progresja choroby (PD) publikacja Marcus 2008 podaje liczbę pacjentów i ich odsetek w poszczególnych grupach, ale wyniki te są identyczne jak w publikacji Marcus 2005 – po 30

miesiącach obserwacji. Ze względu na bardzo małe prawdopodobieństwo utrzymania się takiego samego stanu choroby u pacjentów z PR, SD i PD po upływie 23 miesięcy, dane dotyczące tych parametrów zawarte w publikacji *Marcus 2008* uznano za błędne i nie są poddane ocenie.

### Badacze a zespół weryfikujący CEC

Tabela poniżej przedstawia porównanie analizy ORR dokonanej przez badaczy i zespół weryfikujący CEC. Raport oceniający *Scientific Discussion, EMEA 2005* nie wskazuje na okres obserwacji objęty oceną, jednak z wyników zaprezentowanych (krzywe Kaplan-Meier) można wywnioskować, że dotyczy 30 miesięcy. ORR (CR, Cru i PR) szacowany był od odpowiedzi ocenionej na koniec leczenia w badaniu.

**Tab. 27. Porównanie analizy ORR dokonanej przez badaczy i zespół weryfikujący CEC.**

Parametr	Analiza badaczy (n=321)				Analiza CEC (n=300)			
	Czas do zdarzenia (miesiące)		Wskaźnik p (log-rank)	OR	Czas do zdarzenia (miesiące)		Wskaźnik p (log-rank)	OR
	CVP	R-CVP			CVP	R-CVP		
<b>ORR</b>	57%	81%	<0,0001	3,2	43%	77%	<0,0001	4,5

Źródło: 19, 20, 22, 34, AW-1, AW-2, AW-29

### iii. Czas do niepowodzenia leczenia (TTF)

Tabela poniżej przedstawia medianę czasu do niepowodzenia leczenia (TTF) oszacowaną po 30 i 53 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

**Tab. 28. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (TTF) oszacowana po 30 i 53 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.**

Punkt końcowy	Grupa R-CVP N=162	Grupa CVP N=159	Wartość p <sup>^</sup>
Mediana czasu do niepowodzenia leczenia po 30 miesiącach (TTF; miesiące)	27	7	<0,0001
Mediana czasu do niepowodzenia leczenia po 53 miesiącach (TTF; miesiące)	27 (95% CI: 25-37)	7 (95% CI: 6-9)	<0,0001*

\* test log-rank stratyfikowany przez ośrodek badania; ^ wartości p obliczone przez autorów publikacji referencyjnych.

Mediana czasu do niepowodzenia leczenia (TTF) uległa istotnemu wydłużeniu w grupie R-CVP i wyniosła 27 miesięcy w porównaniu do grupy CVP, w której wyniosła 7 miesięcy w obu badanych okresach czasu ( $p < 0,0001$ ). W przypadku obu oszacowań mediany czasu do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF) po 30 i 53 miesiącach od rozpoczęcia leczenia nie podano wartości hazardu względnego (HR).

### Badacze a zespół weryfikujący CEC

Tabela poniżej przedstawia porównanie analizy TTF dokonanej przez badaczy i zespół weryfikujący CEC. Raport oceniający *Scientific Discussion, EMEA 2005* nie wskazuje na okres obserwacji objęty oceną, jednak z wyników zaprezentowanych (krzywe Kaplan-Meier) można wywnioskować, że dotyczy 30 miesięcy.

**Tab. 29. Porównanie analizy TTF dokonanej przez badaczy i zespół weryfikujący CEC.**

Parametr	Analiza badaczy (n=321)				Analiza CEC (n=300)			
	Czas do zdarzenia (miesiące)		Wskaźnik p (log-rank)	RR	Czas do zdarzenia (miesiące)		Wskaźnik p (log-rank)	RR
	CVP	R-CVP			CVP	R-CVP		
<b>TTF</b>	6,7	25,9	<0,0001	67%	3,0	14,7	<0,0001	65%

Źródło: 19, 20, 22, 34, AW-1, AW-2, AW-29

#### iv. Czas do progresji choroby (TTP)

W ciągu 30 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w grupie CVP niekorzystnych zdarzeń doświadczyło ogółem 72%, a w grupie R-CVP 48% chorych. Tabela poniżej przedstawia liczbę i odsetek pacjentów, u których wystąpiły progresja choroby, nawrót choroby lub zgon w trakcie 30 miesięcy od rozpoczęcia leczenia oraz ryzyko względne (RR) i parametr NNT.

**Tab. 30. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły progresja choroby, nawrót choroby lub zgon w trakcie 30 miesięcy od rozpoczęcia leczenia oraz ryzyko względne (RR) i parametr NNT.**

Punkt końcowy	Grupa R-CVP N=162	Grupa CVP N=159	RR* (95% CI)	NNT* (95% CI)	Wartość P
Liczba zdarzeń – ogółem (n (%))	77 (48%)	115 (72%)	0,66 (0,54-0,79)	4 (3-7)	<0,0001 <sup>^</sup>
Progresja choroby (n (%))	16 (10%)	25 (16%)	0,63 (0,35-1,13)	-	0,16*
Nawrót choroby (n (%))	60 (37%)	85 (54%)	0,69 (0,54-0,89)	6 (4-18)	<b>0,004*</b>
Zgon z jakiegokolwiek powodu (n (%))	1 (1%)	5 (3%)	0,20 (0,02-1,66)	-	0,21*

\* obliczone przez autora analizy; <sup>^</sup> wartość p obliczona przez autorów publikacji referencyjnej.

W grupie CVP zaobserwowano ogółem istotnie więcej negatywnych zdarzeń (RR=0,66, 95% CI: 0,54-0,79, p<0,0001) niż w grupie R-CVP. Parametr NNT wyniósł 4 (95% CI: 3-7), co oznacza, że podanie R-CVP 4 pacjentom zamiast CVP spowoduje uniknięcie niekorzystnego efektu klinicznego – progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu – u jednego pacjenta w okresie obserwacji wynoszącym 30 miesięcy. Ponadto, w grupie CVP znacząco częściej występowały nawroty choroby w porównaniu do grupy R-CVP (RR=0,69, 95% CI: 0,54-0,89, p=0,004). Parametr NNT wyniósł 6 (95% CI: 4-18), co oznacza, że podanie R-CVP 6 pacjentom zamiast CVP spowoduje uniknięcie niekorzystnego efektu klinicznego – nawrotu choroby – u jednego pacjenta w okresie obserwacji, wynoszącym 30 miesięcy. W obu grupach nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w częstości występowania progresji choroby (RR=0,63, 95% CI: 0,35-1,13, p=0,16) oraz zgonów (RR=0,20, 95% CI: 0,02-1,66, p=0,21).

W analizie czasu do progresji choroby (TTP) uwzględniono pacjentów, u których wystąpiło jedno z następujących zdarzeń: progresja choroby, nawrót choroby lub zgon. Tabela poniżej przedstawia medianę

czasu do progresji choroby (TTP) oszacowana po 30, 42 i 53 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oraz hazard względny (HR) czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP).

**Tab. 31. Mediana czasu do progresji choroby (TTP) oszacowana po 30, 42 i 53 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oraz hazard względny (HR) czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP).**

Punkt końcowy	Grupa R-CVP N=162	Grupa CVP N=159	HR (95% CI)	Wartość p <sup>^</sup>
Mediana czasu do progresji choroby po 30 miesiącach (TTP; miesiące)	32	15	0,3 (0,15-0,58)**	<0,0001
Mediana czasu do progresji choroby po 42 miesiącach (TTP; miesiące)	33,6	14,5	-	<0,0001
Mediana czasu do progresji choroby po 53 miesiącach (TTP; miesiące)	34 (95% CI: 25-37)	15 (95% CI: 12-18)	-	<0,0001*

\* test log-rank stratyfikowany przez ośrodek badania; \*\* obliczone przez autora analizy; ^ wartości p obliczone przez autorów publikacji referencyjnych;

Mediana czasu do progresji choroby (TTP) uległa istotnemu wydłużeniu w grupie R-CVP i wyniosła 32-34 miesiące, w porównaniu do 14,5 – 15 miesięcy w grupie CVP w badanych okresach czasu ( $p < 0,0001$ ). Hazard względny (HR) wyniósł 0,3 (95% CI: 0,15-0,58) po 30 miesiącach obserwacji. Nie podano wartości hazardu względnego (HR) dla pozostałych analizowanych okresów czasu.

Warto zauważyć, że raport oceniający *Scientific Discussion, EMEA 2005* podaje wartość 27 w grupie R-CVP i 14,5 w grupie CVP, przy czym  $p < 0,0001$  i RR=59% przy dacie odcięcia danych – 31.01.2003. Wyniki uzyskane przy tej dacie dla innych parametrów są zbieżne z wynikami pochodzącymi z publikacji *Marcus 2005* (prof. ORR) i wskazują na obliczenia w oparciu o 30-miesięczny okres obserwacji chorych w badaniu.

### TTP a czynniki prognostyczne:

*Analizowano skuteczność leczenia w odniesieniu do wyjściowych czynników prognostycznych. W tym celu przeprowadzono wieloczynnikową analizę regresji Cox'a czasu do progresji choroby (TTP) po upływie 30 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Dodanie rytuksymabu do chemioterapii istotnie przedłużyło czas do wystąpienia progresji choroby (TTP) we wszystkich podgrupach według FLIPI, niezależnie od wyjściowego typu histologicznego według kryteriów IWF, obecności lub braku symptomów B oraz obecności lub braku zmian masywnych. Podgrupą pacjentów, w której nie wykazano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami odnośnie czasu do wystąpienia progresji choroby, była podgrupa chorych, u których stężenie hemoglobiny wynosiło poniżej 12 g/dL.*

Skuteczność leczenia oceniana w oparciu o czas do progresji choroby (TTP) w odniesieniu do różnych czynników prognostycznych przeanalizowano również w okresie obserwacji wynoszącym 53 miesiące od momentu rozpoczęcia leczenia. W tym celu przeprowadzono jednoczynnikowe analizy regresji Cox'a. Dodanie rytuksymabu do chemioterapii istotnie przedłużyło czas do wystąpienia progresji choroby (TTP) we wszystkich podgrupach według FLIPI oraz IPI, niezależnie od wyjściowego typu histologicznego, obecności lub braku symptomów B oraz obecności lub braku zmian typu *bulky* (zmian masywnych). U pacjentów, u których stężenie hemoglobiny wynosiło  $\geq 12$  g/dL przed rozpoczęciem leczenia (80%) również obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji choroby (TTP). Wyjątkiem byli pacjenci, u których stężenie hemoglobiny wynosiło poniżej 12 g/dL na początku leczenia. W grupie tej nie stwierdzono istotnego statystycznie wydłużenia czasu do progresji choroby (TTP) ( $p = 0,394$ ). Dodatkowo, przeprowadzono wieloczynnikową analizę w celu oszacowania prognostycznych wartości takich parametrów jak: kryteria BNLI, wiek, zajęcie obszarów pozawęzłowych/narządów, poziom LDH, wartości wskaźników



FLIPI oraz IPI, zajęcie szpiku kostnego, podwyższony poziom  $\beta$ 2-mikroglobulin, występowanie objawów ogólnych (B), zajęcie węzłów chłonnych oraz obecność zmian masywnych (typu bulky), stężenie hemoglobiny na czas do progresji choroby (TTP). Jedynie wskaźnik FLIPI (podział na grupy ryzyka 0-2 vs 3-5) okazał się istotnym parametrem prognostycznym dla oszacowania długości czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP) w badaniu. Pacjenci z wartościami wskaźnika FLIPI wynoszącymi 0-2, leczeni rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią (R-CVP), uzyskali najdłuższy czas do progresji choroby (TTP). Dwie inne analizy wieloczynnikowe wykazały, że stężenie hemoglobiny oraz liczba zajętych okolic węzłowych okazały się statystycznie istotnymi predyktorami czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP) w badaniu.

### Badacze a zespół weryfikujący CEC

Tabela poniżej przedstawia porównanie analizy TTP dokonanej przez badaczy i zespół weryfikujący CEC. Raport oceniający *Scientific Discussion, EMEA 2005* nie wskazuje na okres obserwacji objęty oceną, jednak z wyników zaprezentowanych (krzywe Kaplan-Meier) można wywnioskować, że dotyczy 30 miesięcy.

**Tab. 32. Porównanie analizy TTP dokonanej przez badaczy i zespół weryfikujący CEC.**

Parametr	Analiza badaczy (n=321)				Analiza CEC (n=300)			
	Czas do zdarzenia (miesiące)		Wskaźnik p (log-rank)	RR	Czas do zdarzenia (miesiące)		Wskaźnik p (log-rank)	RR
	CVP	R-CVP			CVP	R-CVP		
<b>TTP</b>	14,5	27	<0,0001	59%	11,9	19,2	<0,0001	56%

Źródło: 19, 20, 22, 34, AW-1, AW-2, AW-29

### v. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (RD)

Tabela poniżej przedstawia medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie (RD) po 30, 42 i 53 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oraz hazard względny (HR) czasu trwania odpowiedzi na leczenie (RD).

**Tab. 33. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (RD) po 30, 42 i 53 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oraz hazard względny (HR) czasu trwania odpowiedzi na leczenie (RD).**

Punkt końcowy	Grupa R-CVP N=162	Grupa CVP N=159	HR* (95% CI)	Wartość p <sup>^</sup>
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie po 30 miesiącach (RD; miesiące)	35	14	0,57 (0,43-0,76)	<0,0001
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie po 42 miesiącach (RD; miesiące)	37,7	13,5	-	<0,0001
Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie po 53 miesiącach (RD; miesiące)	38 (95% CI: 28-nie oszacowano)	14 (95% CI: 9-18)	0,48 (0,36-0,62)	<0,0001**

\* obliczone przez autora analizy; \*\* Test X<sup>2</sup>; ^ wartości p obliczone przez autorów publikacji referencyjnych

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (RD) oszacowana po upływie 30, 42 i 53 miesięcy od rozpoczęcia leczenia uległa istotnemu wydłużeniu w grupie R-CVP i wyniosła 35-38 miesięcy, w

porównaniu do grupy CVP, w której wyniosła 13,5-14 miesięcy w badanych okresach czasu ( $p < 0,0001$ ). Hazard względny (HR) oszacowany po 53 miesiącach od leczenia wyniósł 0,48 (95% CI: 0,36-0,62).

Źródło: 19, 20, 22, AW-1, AW-2

#### vi. Czas przeżycia wolny od choroby (DFS)

Tabela poniżej przedstawia medianę czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS) oszacowaną po 30, 42 i 53 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oraz hazard względny (HR) braku przeżycia wolnego od progresji choroby (DFS).

**Tab. 34. Mediana czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS) oszacowana po 30, 42 i 53 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oraz hazard względny (HR) braku przeżycia wolnego od progresji choroby (DFS).**

Punkt końcowy	Grupa R-CVP N=162	Grupa CVP N=159	HR** (95% CI)	Wartość p <sup>^</sup>
Mediana czasu przeżycia wolnego od choroby po 30 miesiącach (DFS; miesiące)	Nie osiągnięto	21	-	<b>0,0009</b>
Mediana czasu przeżycia wolnego od choroby po 42 miesiącach (DFS; miesiące)	44,8	20,5	1,46 (1,11-1,92)	<b>0,0005</b>
Mediana czasu przeżycia wolnego od choroby po 53 miesiącach (DFS; miesiące)	Nie osiągnięto (95% CI: 35-nie oszacowano)	21 (95% CI: 14-38)	-	<b>&lt;0,0001*</b>

\* Test log-rank stratyfikowany przez ośrodek badania; \*\* obliczone przez autora analizy; ^ wartości p obliczone przez autorów publikacji referencyjnych.

Mediana czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS) uległa istotnemu wydłużeniu w grupie R-CVP w porównaniu do grupy CVP. W okresie 30 i 53 miesięcy od rozpoczęcia leczenia nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od choroby w grupie R-CVP. W grupie CVP mediana czasu wolnego od choroby w obu analizowanych okresach czasu wyniosła 21 miesięcy. Hazard względny (HR) wyniósł 1,46 (95% CI: 1,11-1,92) po 42 miesiącach obserwacji. Nie podano wartości hazardu względnego (HR) dla pozostałych odcinków czasu.

Źródło: 19, 20, 22, AW-1, AW-2

#### vii. Czas do następnego leczenia chłoniaka (TNLT) lub śmierci chorego

Po upływie 30 miesięcy od rozpoczęcia leczenia 114 pacjentów z grupy CVP rozpoczęło drugą linię terapii, podczas gdy w grupie R-CVP tylko 63 pacjentów wymagało rozpoczęcia leczenia II linii. Tabela poniżej przedstawia liczbę i odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli drugą linię terapii po upływie 30 miesięcy od rozpoczęcia leczenia oraz ryzyko względne (RR) rozpoczęcia następnego leczenia chłoniaka (TNLT) i parametr NNT.

**Tab. 35. Liczba i odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli drugą linię terapii po upływie 30 miesięcy od rozpoczęcia leczenia oraz ryzyko względne (RR) rozpoczęcia następnego leczenia chłoniaka (TNLT) i parametr NNT.**

Punkt końcowy	Grupa R-CVP N=162	Grupa CVP N=159	RR* (95% CI)	NNT* (95% CI)	Wartość p*
Następne leczenie chłoniaka (NLT; n (%) pacjentów)	63 (38,9%)*	114 (71,7%)*	0,54 (0,44-0,67)	3 (2-5)	<0,05

\*obliczone przez autora analizy.

W badaniu wykazano, że u wyższego odsetka chorych z grupy CVP konieczne było zastosowanie drugiej linii leczenia w porównaniu do grupy R-CVP ( $p < 0,05$ ). Ryzyko względne (RR) wyniosło 0,54 (95% CI: 0,44-0,67). Parametr NNT wyniósł 3 (95% CI: 2-5), co oznacza, że podanie R-CVP 3 pacjentom zamiast CVP spowoduje uniknięcie niekorzystnego efektu klinicznego – konieczności rozpoczęcia kolejnego leczenia choroby – u jednego pacjenta w okresie obserwacji wynoszącym 30 miesięcy.

Tabela poniżej przedstawia medianę czasu do następnego leczenia chłoniaka (TNLT) lub zgonu chorego oszacowana po 30, 42 i 53 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

**Tab. 36. Mediana czasu do następnego leczenia chłoniaka (TNLT) lub zgonu chorego oszacowana po 30, 42 i 53 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.**

Punkt końcowy	Grupa R-CVP N=162	Grupa CVP N=159	Wartość p <sup>^</sup>
Mediana czasu do następnego leczenia chłoniaka (TNLT) lub zgonu chorego po 30 miesiącach (miesiące)	Nie osiągnięto	12	<0,0001
Mediana czasu do następnego leczenia chłoniaka (TNLT) lub śmierci chorego po 42 miesiącach (miesiące)	46,3	12,3	<0,0001
Mediana czasu do następnego leczenia chłoniaka (TNLT) lub śmierci chorego po 53 miesiącach (miesiące)	49 (95% CI: 32-nie oszacowano)	12 (95% CI: 10-18)	<0,0001*

\*Test log-rank stratyfikowany przez ośrodek badania; ^ wartości p obliczone przez autorów publikacji referencyjnych.

Mediana czasu do następnego leczenia chłoniaka (TNLT) lub zgonu chorego uległa istotnemu wydłużeniu ( $p < 0,0001$ ) w grupie leczonej rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią (R-CVP) i wyniosła 49 miesięcy, w porównaniu do grupy kontrolnej, w której wyniosła 12 miesięcy, w okresie 53 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Nie podano wartości hazardu względnego (HR).

Źródło: 19, 20, 22, AW-1, AW-2

### viii. Jakość życia

W ramach badania ML39021 przeprowadzono analizę wpływu leczenia na jakość życia chorych. Badano czas przeżycia bez objawów choroby oraz toksycznych następstw leczenia (ang. *quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity of treatment*; Q-TwiST). Stan zdrowia pacjentów oceniano, biorąc pod uwagę: TOX (ang. *treatment toxicity*) – okres, w którym występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, REL (ang. *time in relapse*) – okres nawrotu choroby zakończony zgonem lub przedwczesnym zakończeniem obserwacji i TwiST (ang. *time without disease symptoms and treatment toxicity*) – okres, w którym pacjenci nie doświadczyli objawów choroby oraz toksycznych następstw leczenia. Analizę

przeprowadzono uwzględniając wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zaobserwowane przez badaczy, które wystąpiły w okresie od momentu rozpoczęcia leczenia do 28 dnia po otrzymaniu ostatniej zaplanowanej w protokole dawki lub do progresji choroby. Średni czas przeżycia całkowitego (OS) oszacowano w oparciu o dane zebrane w ciągu 53 miesięcy od rozpoczęcia badania. Okres obserwacji ograniczono do 67 miesiąca od momentu rozpoczęcia badania. Średni czas trwania toksycznych następstw leczenia oszacowano bez żadnych ograniczeń. Z kolei średni czas trwania REL oraz TwiST był ograniczony przez czas trwania badania.

Tabela poniżej przedstawia wyniki dla poszczególnych składowych analizy Q-TwiST.

**Tab. 37. Wyniki dla poszczególnych składowych analizy Q-TwiST.**

Punkt końcowy	Grupa R-CVP średnia (miesiące)	Grupa CVP średnia (miesiące)	Średnia różnica (miesiące)	95% CI	Wartość p
OS	59,68	55,56	4,11	0,50-6,05	0,015
PFS	39,26	23,86	15,41	8,80-16,07	<0,001
TOX	4,12	3,88	0,24	-0,34-0,48	0,36
REL*	20,41	31,71	-11,30	-13,42- (-6,21)	<0,001
TwiST**	35,15	19,98	15,17	8,65-16,06	<0,001
Q-TwiST	50,31	41,97	8,33	4,51-9,25	<0,001

\*REL=OS-PFS; \*\* TwiST=PFS-TOX.

W analizie wykazano, że pacjenci leczeni rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią (R-CVP) uzyskali średnio o 8,33 miesiąca dłuższy czas przeżycia o dobrej jakości, bez objawów choroby oraz toksycznych następstw leczenia (Q-TwiST) w porównaniu do chorych leczonych samą chemioterapią (CVP) (p<0,001).

Źródło: 21, AW-1, AW-2

#### **Dodatkowe analizy:**

- **leczenie rytuksymabem w drugiej linii** (na podstawie publikacji *Marcus 2008*): po 53 miesiącach obserwacji 133 pacjentów z grupy leczonej CVP rozpoczęło drugą linię terapii. W analizie wpływu zastosowania rytuksymabu w drugiej linii terapii wśród pacjentów z grupy CVP nie stwierdzono istotnych różnic w OS ze względu na to, czy po pierwszym nawrocie zastosowano w leczeniu schemat zawierający rytuksymab czy nie. Z 45 pacjentów w grupie CVP otrzymującej rytuksymab w ramach drugiej linii leczenia 34 nadal żyło w czasie wykonywania analizy, podczas gdy z pozostałych 88 pacjentów leczonych drugą linią, ale bez rytuksymabu, takich osób było 56.

- **wpływ leczenia rytuksymabem na zmniejszenie symptomów choroby** (na podstawie raportu oceniającego *Scientific Discussion, EMEA 2005*): stwierdzono korzystniejszy wpływ leczenia R-CVP w porównaniu do CVP w odniesieniu do symptomów B (89% polepszenie w grupie R-CVP vs. 70% w grupie CVP do ostatniej obserwacji), statusu ECOG (71% poprawa w grupie R-CVP vs. 49% w grupie CVP do ostatniej obserwacji), zajętych węzłów chłonnych > 3 i > 3 cm (84% poprawa w grupie R-CVP vs. 69% w grupie CVP) oraz zmian masywnych (62% w grupie R-CVP vs. 44% w grupie CVP do końca leczenia w badaniu).

Źródło: 20, AW-1, AW-2, AW-29

## 2. Badanie GLSG'00 – CHOP vs R-CHOP

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z raportu podmiotu odpowiedzialnego dostarczonego do AOTM sprawdzonego zgodnie z publikacjami odnalezionymi w czasie przeszukiwania medycznych baz danych przez analityków AOTM oraz raportem oceniającym *EPAR 2008*.

**Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas do niepowodzenia leczenia (TTF)** zdefiniowano jako okres między rozpoczęciem leczenia a udokumentowaną opornością na leczenie, progresją choroby lub zgonem.

### Drugorzędownymi punktami końcowymi badania były:

- ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) obejmująca całkowitą odpowiedź (CR) i częściową odpowiedź (PR),
- czas przeżycia całkowitego (OS) – okres od rozpoczęcia leczenia do zgonu,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DR) – okres między pomyślnym zakończeniem terapii indukcyjnej a udokumentowaną progresją choroby lub zgonem,
- progresję choroby (PD) – pojawienie się nowych węzłowych lub pozawęzłowych objawów chorobowych lub nasilenie już istniejących objawów chłoniaka o >25%.

Odpowiedź na leczenie zdefiniowano w oparciu o kryteria International Working Group (IWG):

- całkowita remisja (CR) oznaczała ustąpienie wszystkich objawów chłoniaka na co najmniej 4 tygodnie, w tym w obrębie szpiku kostnego,
- częściową remisję (PR) zdefiniowano jako zmniejszenie objawów chorobowych o przynajmniej 50% przez okres ponad 4 tygodni; dodatkowo, w przypadku pacjentów spełniających kryteria CR, ale u których nie została przeprowadzona biopsja szpiku kostnego z negatywnym ocenialnym wynikiem, uznawano, że uzyskali oni częściową remisję.

Parametr całkowitej odpowiedzi niepotwierdzonej (Cru) nie był używany w badaniu.

Źródło: 16, 5, 3, 6, AW-1, AW-2, AW-30

### Wyniki:

Wyniki badania GLSG'00 przedstawione w niniejszym raporcie pochodzą z publikacji pełnotekstowej *Hiddemann 2005* i dotyczą danych z 18-miesięcznego okresu obserwacji pacjentów (mediana, zakres od 1 do 38 miesięcy). Na czas opracowywania publikacji ocenialnych było łącznie 428 pacjentów i na takiej populacji prowadzone były obliczenia. Z treści artykułu można wywnioskować, że pozostało 202 pacjentów, dla których dane w czasie opracowywania publikacji *Hiddemann 2005* nie były dostępne (łącznie włączonych do badania było 630 osób między majem 2000 a sierpniem 2003 roku).

Wg publikacji *Hiddemann 2005* pacjentom młodszym niż 60 lat, u których osiągnięto CR lub PR po zastosowaniu R-CHOP lub CHOP, oferowano dalsze leczenie w remisji za pomocą intensyfikacji przy użyciu Dexa-BEAM, a następnie mieloablacyjną radioterapię w połączeniu z przeszczepem komórek macierzystych (ASCT) lub podanie INF-alfa. Pacjenci starsi (>60 roku życia) otrzymali podtrzymanie przy zastosowaniu INF-alfa. INF-alfa podawany był do progresji lub wystąpienia działań niepożądanych, które nie mogły być tolerowane przez pacjentów. Z wszystkich 399 pacjentów z CR oraz PR po terapii indukcyjnej 347 mogło rozpocząć dalszy etap leczenia w remisji. 234 pacjentów otrzymywało INF-alfa (70% po schemacie R-CHOP i 70% po schemacie CHOP), 79 pacjentów przeszło leczenie ASCT (23% po schemacie R-CHOP i 22% po schemacie CHOP). U pozostałych 25 nie zastosowano żadnego leczenia.

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych analitycy AOTM odszukali abstrakt z doniesienia konferencyjnego *Abstract 2599 Blood ASH Annual Meeting Abstracts 2008*. Z jego treści można wywnioskować, że dotyczy danych z 5-letniego okresu obserwacji pacjentów z badania GLSG'00, przy czym ocenionych zostało łącznie 552 osoby i nie podano dokładnej liczby pacjentów w ramieniu R-CHOP i

CHOP. Podobnie, odnaleziono abstrakt z doniesienia konferencyjnego *Abstract 482 Blood ASH Annual Meeting Abstract 2006*, który podaje dane na temat skuteczności schematów R-CHOP i CHOP w populacji pacjentów powyżej 60 roku życia.

Ponadto, w publikacji *Buske 2006* przedstawiono wyniki pomiaru zależności między wskaźnikiem FLIPI a poszczególnymi parametrami skuteczności schematów R-CHOP i CHOP stosowanymi w badaniu GLSG'00. Do oceny wzięto łącznie 338 pacjentów z grupy R-CHOP i 260 pacjentów z grupy CHOP (duża liczba pacjentów w tej ocenie wynika z faktu, że po wykazaniu przewagi R-CHOP w badaniu kontynuowano rekrutację i wszyscy pacjenci otrzymywali schemat R-CHOP). Wyniki przedstawione poniżej dotyczące zależności między poszczególnymi punktami końcowymi badania a wskaźnikiem FLIPI zostały wykazane po obserwacji 20-miesięcznej (mediana).

Źródło: 16, 5, 3, 6, AW-1, AW-2, AW-30

### i. Przeżycie całkowite (OS)

Tabela poniżej przedstawia wartości przeżycia całkowitego po kolejnych okresach obserwacji oraz ryzyko względne (RR) zgonu i parametr NNT.

**Tab. 38. Przeżycie całkowite (OS) podczas terapii oraz po kolejnych okresach obserwacji oraz ryzyko względne (RR) zgonu i parametr NNT.**

Punkt końcowy <sup>#</sup>	Grupa R-CHOP N=223	Grupa CHOP N=205	RR* (95% CI)	NNT* (95% CI)	Wartość p
Brak przeżycia całkowitego podczas terapii (n (%) pacjentów)	2 (1%)*	2 (1%)*	1,00 (0,98-1,02)	-	>0,05*
Brak przeżycia całkowitego, po 3 latach (n (%) pacjentów)	6 (2,7%)*	17 (8,3%)*	0,32 (0,13-0,81)	17 (10-78)	<b>0,016<sup>^</sup></b>
<i>Grupa R-CHOP i CHOP – łącznie 552 pacjentów</i>					
Brak przeżycia całkowitego, po 5 latach (n (%) pacjentów)	<i>bd</i> (10%)	<i>bd</i> (16%)	0,61* ( <i>bd</i> )	-	0,0493 <sup>^</sup>

\* obliczone przez autora analizy, <sup>^</sup> wartości p obliczone przez autorów publikacji referencyjnych, <sup>#</sup> w przypadku pozytywnych punktów końcowych prof. OS, przeliczono je na negatywne punkty końcowe, aby ujednolicić wnioskowanie odnośnie wartości parametru RR dla porównania wszystkich ocenianych punktów końcowych analizy.

Ryzyko zgonu było podobne w obu grupach podczas terapii i wyniosło 1,00 (95% CI: 0,98-1,02,  $p > 0,05$ ). Wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść grupy leczonej immunochemioterapią w odniesieniu do odsetka przeżycia całkowitego w 3 roku od rozpoczęcia leczenia (RR=0,32, 95% CI: 0,13-0,81,  $p = 0,016$ ). W żadnej z grup nie osiągnięto mediany czasu przeżycia całkowitego w ciągu 3 lat obserwacji. Parametr NNT wyniósł 17 (95% CI: 10-78), co oznacza, że podanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (R-CHOP) 17 pacjentom, zamiast samej chemioterapii (CHOP), spowoduje uniknięcie niekorzystnego efektu klinicznego – zgonu – u jednego pacjenta w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata.

Po 5 latach od leczenia zgon zaobserwowano w przypadku 16% pacjentów z grupy CHOP oraz 10% chorych z grupy R-CHOP. Różnica była ledwo poniżej istotności statystycznej ( $p = 0,0493$ ). Ryzyko względne zgonu wyniosło 0,61 (95% CI: *bd*).

Źródło: 16, 5, 3, 6, AW-1, AW-2, AW-30

## ii. Odpowiedź na leczenie

Tabela poniżej przedstawia wartości odpowiedzi na leczenie oszacowane po 18 miesiącach (mediana) oraz 5 latach od rozpoczęcia terapii.

**Tab. 39. Wartości odpowiedzi na leczenie oszacowane po 18 miesiącach (mediana) oraz 5 latach od rozpoczęcia terapii.**

Punkt końcowy <sup>#</sup>	Grupa R-CHOP N=223	Grupa CHOP N=205	RR* (95% CI)	NNT* (95% CI)	Wartość p <sup>^</sup>
<b>18 miesięcy (mediana, zakres od 1 do 38 miesięcy)</b>					
<b>Brak całkowitej odpowiedzi na leczenie (n (%) pacjentów)*</b> (Całkowita odpowiedź (CR))	<b>179 (80%)</b> (44 (20%))	<b>170 (83%)</b> (35 (17%))	0,97 (0,88-1,06)	-	0,56*
<b>Brak częściowej odpowiedzi na leczenie (n (%) pacjentów)*</b> (Częściowa odpowiedź (PR))	<b>53 (23%)</b> (170 (77%))	<b>55 (27%)</b> (150 (73%))	0,89 (0,64-1,23)	-	0,537*
<b>Brak ogólnej odpowiedzi na leczenie (n (%) pacjentów)*</b> (Ogólna odpowiedź (ORR))	<b>9 (4%)</b> (214 (96%))	<b>20 (10%)</b> (185 (90%))	0,41 (0,19-0,89)	18 (9-110)	<b>0,011</b>
<b>Brak stabilizacji choroby lub mniejszej odpowiedzi na leczenie (n (%) pacjentów)*</b> (Stabilizacja choroby)	<b>219 (98%)</b> (4 (2%))	<b>194 (95%)</b> (11 (5%))	1,04 (1,00-1,08)	-	0,081*
Progresja choroby podczas terapii (n (%) pacjentów)	2 (1%)	7 (3%)	0,26 (0,06-1,25)	-	0,14*
<b>5 lat – Grupa R-CHOP i CHOP – łącznie 552 pacjentów</b>					
<b>Brak ogólnej odpowiedzi na leczenie (n (%) pacjentów)*</b> (Ogólna odpowiedź (ORR))	<b>bd (3%)</b> bd (97%)	<b>bd (9%)</b> bd (91%)	0,36 (bd)	18 (bd)	<b>0,005</b>

\* obliczone przez autora analizy; ^ wartości p obliczone przez autorów publikacji referencyjnych w odniesieniu do ORR; # w przypadku pozytywnych punktów końcowych ORR, CR, PR, SD przeliczono je na negatywne punkty końcowe, aby ujednolicić wnioskowanie odnośnie wartości parametru RR dla porównania wszystkich ocenianych punktów końcowych analizy.

Po 18 miesiącach obserwacji (mediana) ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie był istotnie wyższy w grupie leczonej rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią (96%) w porównaniu do grupy otrzymującej samą chemioterapię (90%) (RR=0,41, 95% CI: 0,19-0,89, p=0,011). Parametr NNT wyniósł 18 (95% CI: 9-110), co oznacza, że podanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (R-CHOP) 18 pacjentom, zamiast samej chemioterapii (CHOP), spowoduje uniknięcie niekorzystnego efektu klinicznego – braku odpowiedzi na

leczenie – u jednego pacjenta w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy obu badanymi grupami w odsetkach całkowitych odpowiedzi (CR) i częściowych (PR).

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono mniejszą odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby (SD) wyniósł 5% w grupie CHOP oraz 2% w grupie R-CHOP. Ryzyko braku stabilizacji choroby wyniosło 1,04 (95% CI: 1-1,08), a obserwowane różnice między grupą R-CHOP i grupą CHOP nie były istotne statystycznie (p=0,081).

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby podczas terapii (PD) wyniósł 3% w grupie CHOP oraz 1% w grupie R-CHOP. Ryzyko progresji choroby podczas terapii było podobne w przypadku grupy CHOP i grupy R-CHOP i wyniosło 0,26 (95% CI: 0,06-1,25, p=0,14). Obserwowane różnice między grupą R-CHOP i grupą CHOP nie były istotne statystycznie (p=0,14).

Po 5 latach od rozpoczęcia leczenia ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) pozostał istotnie wyższy w grupie leczonej rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią (97%) w porównaniu do grupy otrzymującej samą chemioterapię (91%) (p=0,005). Ryzyko względne braku odpowiedzi na leczenie wyniosło 0,36 (95% CI: bd). Parametr NNT wyniósł 18 (95% CI: bd), co oznacza, że podanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (R-CHOP) 18 pacjentom, zamiast samej chemioterapii (CHOP), spowoduje uniknięcie niekorzystnego efektu klinicznego – braku odpowiedzi na leczenie – u jednego pacjenta w okresie obserwacji wynoszącym 5 lat.

Źródło: 16, 5, 3, 6, AW-1, AW-2, AW-30

### iii. Czas do niepowodzenia leczenia (TTF)

Tabela poniżej przedstawia liczby i odsetki pacjentów w odniesieniu do czasu do niepowodzenia leczenia (TTF) po 18 miesiącach (mediana) oraz 5 latach od rozpoczęcia terapii.

Tab. 40. Liczby i odsetki pacjentów w odniesieniu do czasu do niepowodzenia leczenia (TTF) po 18 miesiącach (mediana) oraz 5 latach od rozpoczęcia terapii.

Punkt końcowy	Grupa R-CHOP N=223	Grupa CHOP N=205	RR* (95% CI)	NNT* (95% CI)	Wartość p <sup>^</sup>
Niepowodzenie leczenia po 18 miesiącach (mediana, zakres od 1 do 38 miesięcy), (n (%) pacjentów)	28 (12,6%)*	61 (29,8%)*	0,42 (0,28-0,63)	5 (4-11)	<0,001
Niepowodzenie leczenia po 5 latach, (n (%) pacjentów)	Grupa R-CHOP i CHOP – łącznie 552 pacjentów				
	bd (35%)	bd (68%)	0,51 (bd)	3 (bd)	<0,0001

\* obliczone przez autora analizy; ^ wartości p obliczone przez autorów publikacji referencyjnych;

Po 18 miesiącach obserwacji zastosowanie immunochemioterapii (R-CHOP) istotnie zmniejszyło ryzyko niepowodzenia leczenia (p<0,001) w porównaniu do samej chemioterapii (CHOP). Ryzyko względne (RR) wyniosło 0,42 (95% CI: 0,28-0,63). Parametr NNT wyniósł 5 (95% CI: 4-11), co oznacza, że podanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (R-CHOP) 5 pacjentom, zamiast samej chemioterapii (CHOP) spowoduje uniknięcie niekorzystnego efektu klinicznego – niepowodzenia leczenia – u jednego pacjenta w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy.

Po 5 latach obserwacji zastosowanie immunochemioterapii (R-CHOP) również istotnie zmniejszyło ryzyko niepowodzenia leczenia (p<0,0001) w porównaniu do samej chemioterapii (CHOP). Ryzyko względne (RR) wyniosło 0,51 (95% CI: bd). Parametr NNT wyniósł 3 (95% CI: bd), co oznacza, że podanie rytuksymabu w



skojarzeniu z chemioterapią (R-CHOP) 3 pacjentom zamiast samej chemioterapii (CHOP) spowoduje uniknięcie niekorzystnego efektu klinicznego – niepowodzenia leczenia – u jednego pacjenta w okresie obserwacji wynoszącym 5 lat. Ponadto, czas do niepowodzenia leczenia (TTF) wyniósł 35 miesięcy (mediana) w grupie leczonej samą chemioterapią (CHOP), natomiast w grupie otrzymującej dodatkowo rytuksymab (R-CHOP) nie osiągnięto mediany w ciągu 5 lat trwania badania.

#### TTF w zależności od czynników prognostycznych:

TTF był dłuższy w grupie R-CHOP w porównaniu do grupy CHOP po upływie 18 miesięcy obserwacji w populacji poniżej 60 roku życia, jak i powyżej 60 roku życia oraz w populacji pacjentów z wartością wskaźnika IPI wynoszącą 1-2 i 3-5.

TTF był istotnie krótszy u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka według FLIPI w porównaniu do grup o umiarkowanym i niskim ryzyku po 2 latach obserwacji, zarówno u pacjentów leczonych immunochemioterapią ( $p < 0,001$ ), jak i samą chemioterapią ( $p = 0,007$ ). Za pomocą wieloczynnikowej analizy oszacowano wpływ poszczególnych czynników ryzyka według FLIPI na czas do niepowodzenia leczenia (TTF) u pacjentów otrzymujących rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (R-CHOP): wysoki poziom LDH oraz stężenie hemoglobiny poniżej 12 g/dL były niezależnie związane z krótszym czasem do niepowodzenia leczenia (TTF). Natomiast wiek oraz liczba zajętych okolic węzłowych nie wpłynęły istotnie na czas do niepowodzenia leczenia (TTF).

Ponadto, podawanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (R-CHOP) istotnie przedłużyło TTF we wszystkich grupach ryzyka według FLIPI, w porównaniu do leczenia samą chemioterapią (CHOP) po upływie 5 lat od terapii.

Źródło: 16, 5, 3, 6, AW-1, AW-2, AW-30

#### iv. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DR)

Tabela poniżej przedstawia liczby i odsetki pacjentów w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DR) po 18 miesiącach (mediana) oraz 5 latach od rozpoczęcia terapii.

**Tab. 41. Liczby i odsetki pacjentów w odniesieniu do czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DR) po 18 miesiącach (mediana) oraz 5 latach od rozpoczęcia terapii.**

Punkt końcowy	Grupa R-CHOP N=223	Grupa CHOP N=205	RR* (95% CI)	NNT* (95% CI)	Wartość p <sup>^</sup>
Nawrót lub progresja choroby po 18 miesiącach (mediana, zakres od 1 do 38 miesięcy), (n (%) pacjentów)#	20/214 (9,3%)*	41/185 (22,1%)*	0,42 (0,26-0,69)	8 (5-18)	<b>0,001</b>
Nawrót lub progresja choroby po 5 latach, (n (%) pacjentów)#	<i>Grupa R-CHOP i CHOP – łącznie 552 pacjentów</i>				
	<i>bd</i> (34%)*	<i>bd</i> (65%)*	0,53 ( <i>bd</i> )	3 ( <i>bd</i> )	<b>&lt;0,0001</b>

\* obliczone przez autora analizy; ^ wartości p obliczone przez autorów publikacji referencyjnych; #w przypadku pozytywnych punktów końcowych prof. RD, przeliczono je na negatywne punkty końcowe, aby ujednoczyć wnioskowanie odnośnie wartości parametru RR dla porównania wszystkich ocenianych punktów końcowych analizy.

W referencyjnym badaniu klinicznym stwierdzono całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie w przypadku 144/185 (77,9%) pacjentów w grupie CHOP oraz u 194/214 (90,7%) chorych w grupie R-CHOP

po upływie 18 miesięcy obserwacji (mediana). Natomiast po upływie 5 lat odpowiedź na leczenie stwierdzono u 35% chorych w grupie kontrolnej oraz u 66% pacjentów w grupie badanej.

Immunochemioterapia (R-CHOP) istotnie zmniejszyła ryzyko nawrotu lub progresji choroby w porównaniu do samej chemioterapii (CHOP) zarówno po upływie 18 miesięcy, jak i 5 lat ( $p=0,001$  i  $p<0,0001$ ). Ryzyko względne nawrotu lub progresji choroby wyniosło 0,53 (95% CI: *bd*) po upływie 5 lat od leczenia. Parametr NNT wyniósł 3 (95% CI: *bd*), co oznacza, że podanie R-CHOP 3 pacjentom zamiast CHOP spowoduje uniknięcie niekorzystnego efektu klinicznego – nawrotu lub progresji choroby – u jednego pacjenta w okresie obserwacji wynoszącym 5 lat.

U młodszych chorych, u których stosowano konsolidację ASCT, zaobserwowano w grupie leczonej immunochemioterapią (R-CHOP) odpowiedź na leczenie (RD) po upływie 5 lat u 78% pacjentów, natomiast w grupie leczonej samą chemioterapią (CHOP) odpowiedź na leczenie stwierdzono u 66% pacjentów. Różnica nie była istotna statystycznie ( $p=0,43$ ). U pacjentów, u których nie stosowano konsolidacji ASCT, w grupie otrzymującej dodatkowo rytuksymab u 62% pacjentów stwierdzono odpowiedź na leczenie po upływie 5 lat, natomiast w grupie leczonej samą chemioterapią (CHOP) odpowiedź na leczenie stwierdzono jedynie u 26% pacjentów. Obserwowana różnica była istotna statystycznie ( $p<0,0001$ ).

### **RD w zależności od czynników prognostycznych:**

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (RD) był istotnie krótszy w grupie pacjentów wysokiego ryzyka według FLIPI w porównaniu do grup o umiarkowanym i niskim ryzyku po 2 latach obserwacji, zarówno u pacjentów leczonych immunochemio terapią ( $p<0,001$ ), jak i samą chemioterapią.

Źródło: 16, 5, 3, 6, AW-1, AW-2, AW-30

### **v. Inne parametry**

#### **Terapia w remisji:**

Na czas opracowywania danych do publikacji *Hiddemann 2005* nie zaobserwowano różnic między pacjentami z grupy R-CHOP i CHOP, którzy w ramach leczenia w remisji przeszli ASCT. Jednakże u pacjentów, którzy otrzymywali INF-alfa, stwierdzono istotnie dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie (RD) w grupie R-CHOP niż w grupie CHOP. Mediana RD nie została osiągnięta wówczas w grupie R-CHOP, natomiast wynosiła 26 miesięcy w grupie pacjentów otrzymujących CHOP ( $p<0,001$ ).

#### **Wiek:**

U pacjentów poniżej 60 roku życia, jak i powyżej 60 lat leczonych immunochemioterapią (R-CHOP), czas do niepowodzenia leczenia (TTF) był istotnie dłuższy niż u pacjentów w tym samym wieku leczonych samą chemioterapią (CHOP) (odpowiednio:  $p=0,003$  i  $p=0,004$ ) po 18 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

W grupie chorych powyżej 60 roku życia leczonych immunochemioterapią (R-CHOP) czas do niepowodzenia leczenia (TTF) był nadal istotnie dłuższy (mediana 5,0 lat) niż u pacjentów leczonych samą chemioterapią (CHOP) (mediana 2,1 lat) ( $p<0,0001$ ). Podobnie, odsetek pacjentów, u których stwierdzono 4-letnie przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz 4-letnie całkowite przeżycie (OS), leczonych immunochemioterapią, był istotnie wyższy w porównaniu do odsetka pacjentów otrzymujących samą chemioterapię (odpowiednio: 62,2% vs 27,9%,  $p<0,0001$  i 90% vs 81%,  $p=0,039$ ). Wieloczynnikowa analiza poszczególnych czynników ryzyka według FLIPI: podwyższony poziom LDH, stężenie hemoglobiny poniżej 12 g/dL, powyżej 4 zajętych obszarów węzłowych oraz zastosowanie samej chemioterapii (CHOP) wykazała, że każdy z czynników niezależnie był związany z krótszym czasem do niepowodzenia leczenia (TTF) u starszych pacjentów.

Źródło: 16, 5, 3, 6, AW-1, AW-2, AW-30

### **Wyniki opracowań wtórnych**

### **Metaanaliza The Cochrane Collaboration – Schultz 2007**

Metaanaliza The Cochrane Collaboration miała na celu porównanie skuteczności leczenia skojarzeniem rytuksymab-chemioterapia (R-chemioterapia) z leczeniem samą chemioterapią. Przeszukiwano medyczne bazy danych pod kątem randomizowanych badań klinicznych opublikowanych między styczniem 1990 a grudniem 2005 roku. Ostatecznie do oceny wzięto 7 RCT (w tym M39021, GLSG'00 i OSHO-39) z łączną liczbą 1943 pacjentów cierpiących na: chłoniaka grudkowego (5 badań), chłoniaka z komórek płaszczka (1 badanie), w jednym badaniu nie podano rozpoznania chłoniaka indolentnego. Z siedmiu wskazanych badań, pięć dotyczyło pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, a dwa pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie. Rozpatrywane były następujące schematy chemioterapii stosowane w kombinacji z rytuksymabem: CHOP, CNOP, CVP, FCM oraz MCP.

Zagregowany odsetek odpowiedzi obiektywnych wyniósł 72% (673 z 935 pacjentów) w przypadku samej chemioterapii, w porównaniu z 87% (854 z 979 pacjentów) w grupie przypisanej do R-chemioterapii. Ryzyko względne dla odpowiedzi na leczenie dla R-chemioterapii w porównaniu z samą chemioterapią wynosiło 1.21 (95% CI: 1.16-1.27). Leczenie z zastosowaniem R-chemioterapii wiązało się z osiągnięciem przez znacznie wyższą liczbę pacjentów całkowitej odpowiedzi na leczenie [RR=2.03(95% CI: 1.71-2.40)]. Analiza w podgrupach wykazała wyższy ORR oraz CR w grupie R-chemioterapii zarówno dla chłoniaka grudkowego, jak i chłoniaka z komórek płaszczka.

Zastosowanie R-chemioterapii prowadziło także do znacznie lepszej kontroli choroby (określonej jako progresja, nawrót/wznowa lub śmierć) w porównaniu z samą chemioterapią (HR: 0.62; 95% CI: 0.55-0.71). Wynik ten był nadal istotny gdy prowadzono analizę ze względu na rozpoznanie w podgrupie z chłoniakiem grudkowym i chłoniakiem z komórek płaszczka.

Dane odnośnie przeżycia całkowitego były dostępne dla wszystkich 1943 pacjentów uwzględnionych w metaanalizie. Hazard względny dla zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wynosił 0.65 (95% CI: 0.54-0.78) wskazując na statystycznie istotne lepsze przeżycie całkowite w grupie poddanej R-chemioterapii w porównaniu do samej chemioterapii. Spośród 1480 pacjentów z chłoniakiem grudkowym, leczenie z zastosowaniem R-chemioterapii zmniejszyło ryzyko śmierci o 37% (HR: 0.63, 95% CI: 0.51-0.79) w porównaniu do samej chemioterapii. Przy założeniu 2-letniego całkowitego przeżycia na poziomie 90% u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, oszacowano, że około 28 pacjentów musi być leczonych R-chemioterapią aby zapobiec jednej dodatkowej śmierci w ciągu 2 lat.

Źródło: 30, 31, AW-30

### **Siddhartha G. & Vijay P. 2009**

Metaanaliza, której celem było porównanie skuteczności dwóch najczęściej stosowanych schematów chemioterapii: CHOP oraz CVP podawanych w skojarzeniu z rytuksymabem w terapii chorych na chłoniaki grudkowe wcześniej nieleczonych.

Jedna z analiz opierała się na dwóch badaniach klinicznych *Marcus 2005* (R-CVP vs CVP) oraz *Hiddemann 2005* (R-CHOP vs CHOP). Badania były porównywalne pod względem zastosowanych protokołów badań oraz definicji odpowiedzi na leczenie.

Pacjenci leczeni schematem R-CVP mieli istotnie większą ( $p<0,001$ ) szansę na uzyskanie całkowitej odpowiedzi (CR) na leczenie (41,3%), w porównaniu do chorych leczonych schematem R-CHOP (19,7%). Natomiast pacjenci leczeni schematem R-CHOP mieli istotnie większą szansę ( $p<0,001$ ) uzyskania częściowej odpowiedzi (PR) na leczenie (76,2%), w porównaniu do chorych leczonych schematem R-CVP (40,6%). Ponadto, terapia schematem R-CHOP okazała się również skuteczniejsza ( $p<0,001$ ) w przypadku wszystkich uzyskanych u chorych odpowiedzi (CR+PR) i wyniosła 96%, w porównaniu do 81% w przypadku terapii schematem R-CVP.

Autorzy metaanalizy stwierdzili, że u chorych z problemami kardiologicznymi oraz chorych w młodszym wieku kumulacja toksyczności może stanowić istotny element w długim okresie czasu. Szczególnie dotyczy

to chorych, u których rozważa się przeszczep szpiku. Należałoby rozważyć podawanie mniej toksycznego schematu R-CVP.

Źródło: 32, AW-2

### **Orina J.N. & Flowers C.R. 2006**

Celem metaanalizy było porównanie skuteczności rytuksymabu w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe w III-IV stadium klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczonych.

Kryteria włączenia badań klinicznych do metaanalizy objęły:

- pacjenci w III-IV stadium klinicznego zaawansowania chłoniaka grudkowego (stopnie G1-G3) wcześniej nieleczeni,
- interwencja obejmowała: chemioterapię i/lub immunochemioterapię, radioimmunoterapię lub strategię „obserwuj i czekaj”,
- wyniki leczenia obejmowały: całkowitą odpowiedź (CR) / całkowitą odpowiedź niepotwierdzoną (Cru), ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) oraz dane dotyczące przeżycia pacjentów.

Porównano następujące metody leczenia: monoterapię rytuksymabem PROF. oraz rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią: R-CVP, R-CHOP i R-F (fludarabina).

W metaanalizie uwzględniono 11 badań klinicznych, które łącznie objęły 3 144 pacjentów. Uzyskano następujące odsetki CR:

- R: 30% (95% CI: 20-40%), (4 badania kliniczne),
- R-CVP: 36% (95% CI: 28-44%), (1 badanie kliniczne),
- R-CHOP: 62% (95% CI: 30-94%), (5 badań klinicznych),
- R-F: 85% (95% CI: 76-94%), (2 badania kliniczne).

Wyniki metaanalizy wskazują, że najskuteczniejsze okazało się leczenie za pomocą rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w schematach R-CHOP i R-F.

Źródło: 26, AW-2

### **Olin R., et prof. 2010**

Celem metaanalizy było porównanie 3 najczęściej stosowanych schematów immunochemioterapii pod względem lat przeżycia w pełnym zdrowiu (ang. quality-adjusted life years; QALYs) do progresji choroby.

Kryteria włączenia badań klinicznych do analizy objęły chorych na chłoniaki grudkowe w III-IV stadium klinicznego zaawansowania, w stopniu G1-G2 według kryteriów WHO, wcześniej nieleczonych, którzy wymagali rozpoczęcia leczenia i nie wykazywali przeciwwskazań do zastosowania analizowanych schematów immunochemioterapii: R-CHOP, R-CVP oraz R-F. Określono wpływ zastosowanej terapii na: ogólny odsetek odpowiedzi (ORR), medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz śmiertelność związaną z leczeniem (ang. treatment-related mortality; TRM).

Uzyskano następujące wyniki (w nawiasach podano zakresy uzyskane w poszczególnych badaniach):

- R-CHOP: ORR wyniósł 0,8944 (0,62–0,99), TRM wyniósł 0,009 (0,001–0,03), a PFS wyniósł 55 miesięcy (29–81) w oparciu o 9 badań klinicznych,
- R-F: ORR wyniósł 0,9227 (0,84–0,99), TRM wyniósł 0,008 (0,001–0,03), a PFS wyniósł 55 miesięcy (35–101) w oparciu o 5 badań klinicznych,
- R-CVP: ORR wyniósł 0,81 (0,64–0,97), TRM wyniósł 0,006 (0,001–0,03), a PFS wyniósł 34 miesiące (25–38) w oparciu o 1 badanie kliniczne.

Oszacowanie oczekiwanych lat przeżycia w pełnym zdrowiu (QALYs) do progresji choroby przy zastosowaniu poszczególnych schematów immunochemioterapii z uwzględnieniem leczenia drugiego rzutu oraz możliwości transformacji w złośliwą formę chłoniaka wyniosło:

- R-CHOP:
  - R-CVP (leczenie II rzutu) wyniosło 7,38 oraz 7,27 z uwzględnieniem możliwości transformacji w złośliwą formę chłoniaka,
  - R-F (leczenie II rzutu) QALYs = 9,00, a z możliwością transformacji 8,58,
- R-F:
  - R-CVP (leczenie II rzutu) QALYs = 7,71, a z możliwością transformacji 7,58,
  - R-CHOP (leczenie II rzutu) QALYs = 8,12, a z możliwością transformacji 7,92,
- R-CVP:
  - R-CHOP (leczenie II rzutu) QALYs = 6,24, a z możliwością transformacji 6,18,
  - R-F (leczenie II rzutu) QALYs = 7,64, a z możliwością transformacji 7,43.

Analiza wykazała, że najskuteczniejsze w leczeniu chłoniaków grudkowych są schematy R-CHOP i R-F, charakteryzujące się większą toksycznością. Wyniki powyższej metaanalizy wskazują również, że schematy immunochemioterapii przedłużające czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) wpływają na wydłużenie przeżycia w pełnym zdrowiu (QALYs), pomimo większej toksyczności, w porównaniu do mniej intensywnego i toksycznego leczenia.

Źródło: 25, AW-2

### Gao G., et prof. 2010

Celem metaanalizy było porównanie skuteczności immunochemioterapii oraz samej chemioterapii u chorych na przewlekłe nieziarnicze chłoniaki B-komórkowe, wcześniej nieleczonych oraz leczonych.

Do metaanalizy włączono 12 badań klinicznych, obejmujących dane 4 996 chorych na: chłoniaka grudkowego (4 badania kliniczne), chłoniaka z komórek płaszczka (1 badanie kliniczne) oraz chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (4 badania kliniczne), wcześniej nieleczonych oraz uprzednio leczonych. Oceniano: czas przeżycia całkowitego (OS), ogólny odsetek odpowiedzi (ORR), kontrolę choroby (CD) oraz działania niepożądane przy zastosowaniu różnych schematów chemioterapii: CHOP, CVP, CNOP (cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon), FCM (cyklofosfamid, mitoksantron, fludarabina), MCP (mitoksantron, chlorambucyl, prednizon), CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon), MACOP-B (metotreksat, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon i bleomycyna), PMitCEBO (prednizon, mitoksantron, cyklofosfamid, etopozyd, bleomycyna, winkrystyna).

Metaanaliza wykazała przewagę immunochemioterapii w porównaniu do chemioterapii w odniesieniu do:

- czasu przeżycia całkowitego (OS): ryzyko względne (RR) 1,09 (95% CI: 1,06–1,12),  $p < 0,00001$ ,
- ogólnego odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR): ryzyko względne (RR) 1,17 (95% CI: 1,10–1,25),  $p < 0,00001$ ,
- odsetka całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR): ryzyko względne (RR) 1,52 (95% CI: 1,27–1,82),  $p < 0,00001$ ,
- kontroli choroby (CH): ryzyko względne (RR) 1,36 (95% CI: 1,26–1,46),  $p < 0,00001$ .

Częstość występowania działań niepożądanych przeanalizowano w oparciu o 8 badań klinicznych, które wykazały przewagę chemioterapii nad immunochemioterapią w odniesieniu do wystąpienia:

- gorączki: iloraz szans (OR) 4,18 (95% CI: 1,55–11,28),  $p < 0,001$ ,
- leukocytopenii: iloraz szans (OR) 1,32 (95% CI: 1,10–1,58),  $p = 0,003$ .

Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania anemii, trombocytopenii, granulocytopenii, infekcji. Ryzyko zgonu związanego z leczeniem (iloraz szans (OR)) wyniosło 1,09 (95% CI: 0,80–1,49,  $p = 0,58$ ) pomiędzy grupą pacjentów leczonych immunochemioterapią oraz grupą leczoną samą chemioterapią.

W przypadku danych uwzględniających jedynie chorych na chłoniaka grudkowego uzyskano następujące wyniki:

- czas przeżycia całkowitego (OS): ryzyko względne (RR) 1,08 (95% CI: 1,04–1,12),  $p < 0,00001$ ,
- ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR): ryzyko względne (RR) 1,19 (95% CI: 1,07–1,33),  $p = 0,001$ ,
- kontrola choroby (CH): ryzyko względne (RR) 2,58 (95% CI: 1,61–4,12),  $p < 0,00001$ .

Wyniki metaanalizy wykazały przewagę immunochemioterapii w porównaniu do samej chemioterapii u chorych na przewlekłe chłoniaki grudkowe, z komórek płaszczka oraz rozlane z dużych komórek B. Wyniki były podobne po uwzględnieniu w analizie jedynie chorych na chłoniaka grudkowego.

Źródło: 10, AW-2

### **Ghielmini M. 2005**

Opracowanie wtórne będące komentarzem do badania *Marcus 2005*, w którym autor pozytywnie ocenił metodologię badania oraz uzyskane wyniki. Wskazał również, że działanie rytuksymabu w skojarzeniu z innym leczeniem jest addytywne, a nie synergistyczne, ponieważ podawanie rytuksymabu przed lub po zastosowaniu chemioterapii daje podobne rezultaty, jak ich równoczesne zastosowanie. Ponadto, równoczesne stosowanie rytuksymabu z chemioterapią jest bardziej praktyczne, a toksyczność leczenia podobna.

Źródło: 11, AW-2

### **Cohen et prof. 2003**

W opracowaniu wtórnym zebrano badania dotyczące zastosowania rytuksymabu w leczeniu chłoniaka grudkowego w monoterapii i w skojarzeniu z innymi terapiami oraz u chorych wcześniej nieleczonych i u pacjentów z nawrotem choroby.

U chorych wcześniej nieleczonych rytuksymab stosowano równocześnie z chemioterapią lub po zastosowaniu chemioterapii jako leczenie podtrzymujące. W badaniu *Czuczman*, w którym równocześnie podano rytuksymab z chemioterapią w schemacie CHOP uzyskano 100% odpowiedzi na leczenie, w tym 63% całkowitych odpowiedzi. Natomiast, w pozostałych 4 badaniach rytuksymab zastosowano jako leczenie podtrzymujące po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii w schemacie CHOP i uzyskano 72-100% odpowiedzi na leczenie, w tym 54-87,5% całkowitych odpowiedzi. Porównanie wykazało również, że równoczesne podanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz po zastosowaniu chemioterapii, czyli jako leczenie podtrzymujące, jest równie skuteczne. Zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu ze schematami chemioterapii lub po ich zakończeniu okazało się równie skuteczne indukując 88-97% odpowiedzi na leczenie, w tym 82,5-90% całkowitych odpowiedzi. Niektóre schematy chemioterapii, jak fludarabina w skojarzeniu z rytuksymabem, okazały się skuteczniejsze od schematu CHOP. W przypadku zastosowania schematu F-R uzyskano 87% odpowiedzi na leczenie, a R-CHOP 76% odpowiedzi na leczenie. Ponadto, rytuksymab podawany równocześnie lub po chemioterapii istotnie wpływał na uzyskiwany u chorych odsetek odpowiedzi molekularnych.

Źródło: 8, AW-2

### **Cheung M.C., et al. 2007**

Opracowanie dotyczyło zastosowania rytuksymabu w leczeniu chorych na agresywne i przewlekłe chłoniaki, wcześniej nieleczonych, z nawrotem choroby lub jako leczenie podtrzymujące po leczeniu indukcyjnym. Przegląd objął 23 randomizowane badania kliniczne: 9 z nich dotyczyło chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), 14 pozostałych badań nieziarniczych chłoniaków przewlekłych wywodzących się z komórek B oraz chłoniaków z komórek płaszczka. DSG (ang. Hematology Disease Site Group of Cancer Care

Ontario) zaleca stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL). Natomiast, jedyne dostępne badanie dotyczące zastosowania rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym nie wykazało korzyści, podobnie nie stwierdzono korzyści po zastosowaniu terapii rytuksymabem u pacjentów leczonych chemioterapią w wysokich dawkach, u których następnie dokonywano transplantacji komórek krwiotwórczych. DSG zaleca również stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych oraz leczonych na przewlekłe chłoniaki wywodzące się z komórek B oraz chłoniaki z komórek płaszczka. Ponadto, zaleca się leczenie podtrzymujące rytuksymabem u chorych na przewlekłe chłoniaki, również chłoniaki z komórek płaszczka, wcześniej leczonych za pomocą rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią lub rytuksymabem w monoterapii.

Źródło: 7, AW-2

### Turturro F. 2007

Dodanie rytuksymabu do standardowej chemioterapii, przy zastosowaniu różnych schematów, u chorych na chłoniaka grudkowego wpływa na przebieg choroby, wydłużając czas przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Dane pochodzące z National LymphoCare Study (NLCS) wskazują, że immunochemioterapia jest obecnie najczęściej stosowana w Stanach Zjednoczonych w leczeniu chłoniaka grudkowego oraz innych chłoniaków o niskiej złośliwości. Trwające już 5 lat badanie nad zastosowaniem rytuksymabu w leczeniu chorych na chłoniaki wskazuje na skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii.

Źródło: 36, AW-2

## 6.1.4.2. Bezpieczeństwo

### 6.1.4.2.1. Informacje z raportu

Poniżej przedstawiono dane na temat zdarzeń niepożądanych pochodzące z dwóch badań klinicznych włączonych do analizy efektywności rytuksymabu podmiotu odpowiedzialnego.

### 1. Badanie M39021 – R-CVP vs CVP

Tabela poniżej przedstawia bezpieczeństwo schematów R-CVP w porównaniu do CVP w badaniu M39021.

**Tab. 42. Bezpieczeństwo schematów R-CHOP w porównaniu do CVP – badanie M39021 (obserwacja – 30 miesięcy)**

Rodzaj DN	Grupa R-CVP N=162	Grupa CVP N=159	RR (95% CI)	NNH (95% CI)
Wystąpienie co najmniej 1 AE	157 (97%)	151 (95%)	1,02 (0,97-1,07)	p>0,05
Niehematologiczne zdarzenia niepożądane				
AE, które wystąpiły w ciągu 24 godzin od infuzji	115 (71%)	81 (51%)	1,39 (1,16-1,67)	5 (3-11)
Hematologiczne zdarzenia niepożądane				
Neutropenia w 3. Lub 4. Stopniu nasilenia	39 (24%)	22 (14%)	1,74 (1,08-2,80)	10 (5-61)

Przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 95% chorych otrzymujących samą chemioterapię (CVP) oraz 97% pacjentów leczonych immunochemioterapią (R-CVP) (RR=1,02(95%CI:0,97-1,07), p>0,05).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, neurologiczne, ogólne zaburzenia oraz reakcje związane z podaniem leków.

Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, występującymi częściej w grupie otrzymującej rytuksymab były: zmęczenie, neutropenia oraz bóle pleców.

5 pacjentów doświadczyło 6 AE zagrażających życiu w grupie leczonej immunochemioterapią (R-CVP). Nie zanotowano żadnego przypadku śmierci związanego ze stosowanym leczeniem. U 9% pacjentów wystąpiła reakcja związana z infuzją rytuksymabu w stopniu 3 lub 4 nasilenia. Z tego względu 2 chorych zostało wycofanych z leczenia. Ryzyko wystąpienia AE w ciągu 24 godzin od infuzji w grupie R-CVP było istotnie większe (RR=1,39, 95%CI:1,16-1,67), (p=0,0004) niż w grupie CVP i NNH=5 (95%CI:3-11), co oznacza, że zastosowanie immunochemioterapii (R-CVP) u 5 pacjentów, zamiast samej chemioterapii (CVP), spowoduje wystąpienie niekorzystnego efektu klinicznego – zdarzenia niepożądanego w ciągu 24 godzin od infuzji – u 1 pacjenta w okresie obserwacji wynoszącym 30 miesięcy. Neutropenia (3-4 stopień) występowała częściej u pacjentów leczonych immunochemioterapią (24%), niż w przypadku pacjentów otrzymujących samą chemioterapię (14%) (RR=1,74, 95%CI:1,08-2,80), (p=0,02) i NNH=10 (95%CI:5-61), co oznacza, że zastosowanie immunochemioterapii (R-CVP) u 10 pacjentów, zamiast samej chemioterapii (CVP), spowoduje wystąpienie niekorzystnego efektu klinicznego – neutropenii – u 1 pacjenta w okresie obserwacji wynoszącym 30 miesięcy. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w odniesieniu do częstości infekcji oraz prawdopodobieństwa wystąpienia sepsy u pacjentów z neutropenią.

Źródło: 19, AW-2

## 2. Badanie GLSG'00 – R-CHOP vs CHOP

Tabela poniżej przedstawia bezpieczeństwo schematów R-CHOP w porównaniu do CHOP w badaniu GLSG'00.

Tab. 43. Bezpieczeństwo schematów R-CHOP w porównaniu do CHOP – badanie GLSG'00

Rodzaj DN	Grupa R-CHOP N=223, (%)		Grupa CHOP N=205, (%)		RR* (95% CI)		Wartość p*		NNH/N NT* (95% CI)
	stopień nasilenia		stopień nasilenia						
	1-4	3-4	1-4	3-4	1-4	3-4	1-4	3-4	
<b>Niehematologiczne zdarzenia niepożądane</b>									
Nudności/wymioty	49	4	50	6	0,97 (0,80-1,18)	0,69 (0,30-1,60)	0,853	0,518	-
Zapalenie jamy ustnej	27	1	31	2	0,86 (0,64-1,16)	0,46 (0,09-2,48)	0,381	0,606	-
Zaparcia	17	2	14	1	1,21 (0,77-1,88)	1,84 (0,34-9,93)	0,490	0,758	-
Biegunka	13	2	14	3	0,92 (0,57-1,48)	0,61 (0,175-2,14)	0,839	0,649	-
Gorączka	29	0	23	1	1,27 (0,92-1,76)	0,12 (0,01-1,98)	0,176	>0,050	-
Łysienie	86	67	86	61	1,00 (0,93-1,08)	1,10 (0,95-1,26)	0,940	0,247	-
Infekcje	38	5	36	7	1,06 (0,83-1,35)	0,66 (0,21-2,04)	0,740	0,529	-
Niewydolność serca	6	3	5	1	1,14 (0,51-2,55)	3,22 (0,68-15,31)	0,909	0,222	-
<b>Arytmia serca</b>	8	2	4	0	2,07 (0,92-4,65)	OR 6,91 (0,96-49-,48)	0,109	<b>0,050</b>	-
Neurotoksyczność	35	1	44	2	0,80 (0,63-1,01)	0,46 (0,09-2,48)	0,073	0,606	-
Toksyczność	3	1	2	0	1,61	OR 6,85	0,638	0,170	-



wobec OUN					(0,48-5,42)	(0,43-110,09)			
<b>Alergia</b>	7	1	0	0	<b>OR 7,31 (2,69-19,84)</b>	OR 6,85 (0,43-110,09)	<b>0,01</b>	0,170	<b>1-4: NNH=14 (5-16)</b>
<b>Hematologiczne zdarzenia niepożądane</b>									
Spadek stężenia hemoglobiny	59	9	59	10	1,00 (0,86-1,17)	0,88 (0,49-1,57)	0,950	0,777	-
Spadek liczby leukocytów	93	69	89	61	1,05 (0,98-1,11)	1,13 (0,98- 1,30)	0,199	0,099	-
<b>Spadek liczby granulocytów</b>	82	63	73	53	<b>1,12 (1,01-1,24)</b>	<b>1,18 (1,01-1,39)</b>	<b>0,036</b>	<b>0,01</b>	<b>1-4: NNH=12 (6-100); 3-4: NNH=11 (5-384)</b>
Spadek liczby płytek krwi	23	6	24	8	0,96 (0,68-1,35)	0,75 (0,37-1,51)	0,890	0,535	-
Krwawienia	4	0	3	0	2,07 (0,65-6,61)	-	0,330	-	-

\* obliczone przez autora analizy

Niehematologiczne AE występowały z podobną częstością w obu grupach i zwykle były o niskim lub umiarkowanym nasileniu. Najczęściej występowały nudności, wymioty oraz wyłysienie (bez istotnych różnic pomiędzy grupami). Jedynie ryzyko wystąpienia alergii (stopnie nasilenia 1-4) było wyższe w grupie badanej (R-CHOP) (OR=7,31(95%CI: 2,69-19,84, p=0,01)) i NNH=14 (95%CI: 5-16), co oznacza, że zastosowanie immunochemioterapii (R-CHOP) u 14 pacjentów, zamiast samej chemioterapii (CHOP) spowoduje wystąpienie niekorzystnego efektu klinicznego – alergii – u 1 pacjenta w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy. W przypadku arytmii serca w 3-4 stopniu nasilenia, ryzyko jej wystąpienia było wyższe w grupie R-CHOP w porównaniu do chorych z grupy CHOP i wyniosło 6,91 (95% CI: 0,96-48), ale różnica była na granicy istotności statystycznej (p=0,05). Reakcje związane z infuzją rytuksymabu obserwowano w przypadku 7% cykli podczas pierwszej infuzji. Przerwanie leczenia rytuksymabem było konieczne u 2 pacjentów.

Hematologiczne działania niepożądane spowodowane leczeniem obejmowały głównie mielosupresję. Granulocytopenia w stopniach 3-4 występowała częściej w grupie leczonej immunochemioterapią w porównaniu do pacjentów leczonych chemioterapią (p=0,01) i NNH=11(95% CI: 5-384), co oznacza, że zastosowanie immunochemioterapii (R-CHOP) u 11 pacjentów, zamiast samej chemioterapii (CHOP), spowoduje wystąpienie niekorzystnego efektu klinicznego – granulocytopenii (stopnie 3-4) – u 1 pacjenta w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy.

Granulocytopenia we wszystkich stopniach nasilenia (1-4) również występowała częściej w grupie leczonej immunochemioterapią w porównaniu do pacjentów leczonych samą chemioterapią (p=0,036) i NNH=12 (95% CI: 6-100), co oznacza, że zastosowanie immunochemioterapii (R-CHOP) u 12 pacjentów, zamiast samej chemioterapii (CHOP) spowoduje wystąpienie niekorzystnego efektu klinicznego – granulocytopenii (stopnie 1-4) – u 1 pacjenta w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy. Powyższe różnice nie miały istotnego znaczenia klinicznego, ponieważ infekcje z gorączką nieznanego pochodzenia występowały podobnie często w obu analizowanych grupach.

Progresja choroby była istotnie częstszą przyczyną śmierci u pacjentów z grupy kontrolnej (CHOP) w porównaniu do grupy badanej (R-CHOP), a ryzyko progresji choroby wyniosło 0,10 (95% CI: 0,01-0,80, p=0,017). W przypadku progresji choroby parametr NNT=25 (95%CI:13-97), co oznacza, że zastosowanie immunochemioterapii (R-CHOP) u 25 pacjentów, zamiast samej chemioterapii (CHOP), spowoduje uniknięcie niekorzystnego efektu klinicznego – zgonu z powodu progresji choroby – u 1 pacjenta w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy.

Źródło: 16, AW-2

## **Wyniki opracowań wtórnych**

### **Boye et prof. 2003**

Opracowanie wtórne dotyczyło wyników badań około 300 000 pacjentów leczonych rytuksymabem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi metodami leczenia, u chorych na chłoniaki przewlekłe i agresywne oraz choroby autoimmunologiczne, wcześniej nieleczonych lub z nawrotem choroby. Zebrane badania wskazują, że rytuksymab w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii, prof.: CHOP (*Czuczman et prof., 1999*; badanie opisane w niniejszej analizie), MCP, FCM, jest skuteczny w leczeniu chorych wcześniej nieleczonych oraz z nawrotem choroby (różnych chłoniaków przewlekłych). Rytuksymab był zwykle dobrze tolerowany przez pacjentów. Zdarzenia niepożądane obserwowano rzadko i zwykle związane były z pierwszą infuzją leku. Z kolejnymi infuzjami stawały się rzadsze i słabsze. Zdarzenia niepożądane obejmowały: dreszcze, gorączkę, bóle głowy, nieżyt nosa, świąd, rozszerzenie naczyń krwionośnych, osłabienie oraz obrzęk naczynioruchowy. Rzadziej występowały: obniżenie ciśnienia, wysypka, skurcz oskrzeli, ból w miejscach zajętych przez nowotwór. Około 95% zdarzeń określano jako łagodne lub umiarkowane, które ustępowały po przerwaniu infuzji. Większość ciężkich działań niepożądanych ustępowało po podaniu leków antyhistaminowych lub antypiretyków, lub steroidów. Dane pochodzące z badań porejstracyjnych zawierały jedynie nieliczne przypadki zgonów związanych ze stosowaniem rytuksymabu, zwykle będące następstwem ciężkich przypadków zespołu uwalniania cytokin oraz u pacjentów z chorobami serca lub płuc, naciekami w płucach lub leczonych kardiotoxycznymi lekami. Toksyczność hematologiczna wiązała się z niskim poziomem limfocytów B przez okres około 2-6 miesięcy. U około 10% pacjentów obserwowano spadek liczby neutrofilów i płytek krwi oraz u części chorych, zmniejszenie stężenia przeciwciał. Podanie rytuksymabu wiązało się również z reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B. Przypadki infekcji nie były częstsze u pacjentów, u których stosowano rytuksymab w monoterapii. Natomiast, skojarzenie rytuksymabu z chemioterapią nie zwiększało znacznie toksyczności leczenia, z wyjątkiem wzrostu częstości neutropenii. Rzadko wykrywano również przeciwciała skierowane przeciw rytuksymabowi, przy czym ich obecność nie wpływała znacząco na toksyczność oraz wyniki leczenia. Notowano pojedyncze przypadki poważnych późnych skutków zastosowania rytuksymabu w leczeniu, które obejmowały: bóle stawów, zapalenie naczyń, chorobę posurowiczą, ostrą agranulocytozę, zapalenie błony naczyniowej oka oraz skórne reakcje pęcherzowe. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że rytuksymab jest skuteczny w leczeniu przewlekłych chłoniaków oraz innych: DLBCL, CLL, MCL, szpiczaka i chorób autoimmunologicznych, wywołując jedynie nieliczne poważne działania niepożądane.

Źródło: 2, AW-2

### **Mohrbacher A. 2005**

W ciągu 7 lat badań porejstracyjnych obejmujących już ponad 370 000 pacjentów określono długoterminowe bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wywołanymi stosowaniem rytuksymabu były reakcje związane z infuzją leku. Zanotowano również poważne działania niepożądane, w tym zgony, spowodowane reakcjami związanymi z infuzją rytuksymabu u około 0,01% pacjentów. Inne poważne działania niepożądane były obserwowane u chorych, u których liczba limfocytów B we krwi wynosi 20 000-100 000/ $\mu$ l, prof. w przewlekłej białaczce limfatycznej lub w chorobach sercowo-płucnych. Po pierwszej infuzji rytuksymabu zmniejsza się liczba limfocytów B. Stwierdzono także, że ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych spada podczas kolejnych infuzji. Poważne reakcje śluzówkowo-skórne pojawiają się w ciągu 1-13 tygodni po leczeniu u około 0,02% pacjentów. Odsetek infekcji zanotowanych po leczeniu rytuksymabem był niski. Poziomy przeciwciał IgA i IgG nie zmieniły się, jedynie poziom IgM zmniejszył się o około 28%.

Leczenie rytuksymabem było zwykle dobrze tolerowane przez chorych na nieziarnicze chłoniaki i nie wiązało się ze znaczącym wzrostem toksyczności leczenia. Większość działań niepożądanych miało charakter przejściowy, jedynie nielicznych pacjentów wycofano z badania.

Źródło: 23, AW-2

### **Solal-Celigny P. 2006**

Opracowanie dotyczyło bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym chłoniaków grudkowych.

Najczęstszymi obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją rytuksymabu. Zwykle miały one charakter łagodny lub umiarkowany w nasileniu i były przejściowe. Z tego względu rytuksymab nie zwiększa znacząco toksyczności leczenia za pomocą chemioterapii. Leczenie podtrzymujące trwa 2 lata, w czasie tego okresu pacjenci regularnie otrzymują infuzje rytuksymabu, który redukuje liczbę ich limfocytów B. W randomizowanych badaniach klinicznych porównywano leczenie podtrzymujące rytuksymabem z obserwacją, po wcześniejszym zastosowaniu leczenia indukcyjnego w formie: monoterapii rytuksymabem, standardowej chemioterapii lub rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią. Wyniki badań pokazały, że leczenie podtrzymujące za pomocą rytuksymabu nie zwiększa istotnie toksyczności leczenia i zwykle jest dobrze tolerowane przez pacjentów. Nie stwierdzono też kumulowania się toksycznych skutków leczenia u pacjentów.

Rytuksymab stosowany w monoterapii jest zwykle dobrze tolerowany, większość pojawiających się działań niepożądanych miała 1-2 stopnia nasilenia i zwykle występowała podczas pierwszej infuzji. Jedynie u 12% pacjentów zanotowano działania niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi są reakcje związane z infuzją rytuksymabu. Zwykle są one łagodne lub umiarkowane w nasileniu i przejściowe. Blisko 90% reakcji związanych z infuzją wystąpiło podczas pierwszego wlewu dożylnego. Zastosowanie steroidów zmniejsza liczbę oraz nasilenie reakcji związanych z infuzją. Ponadto, nie ma dotychczas dowodów, że stosowanie rytuksymabu zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji, pomimo spadku liczby obwodowych limfocytów B już po pierwszej infuzji leku i utrzymywania się tego stanu do 6 miesięcy po ostatniej infuzji rytuksymabu.

Rytuksymab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią może prowadzić do neutropenii, zwłaszcza podczas 3-4 pierwszych cykli terapii. Może również wystąpić późna neutropenia, miesiące po zakończeniu leczenia, chociaż pojawia się rzadko. Neutropenia jest głównym działaniem niepożądanym zgłaszanym przez pacjentów leczonych rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią, niezależnie od zastosowanego schematu. Rzadko obserwowano pojawienie się przeciwciał skierowanych przeciw rytuksymabowi (HACA) i nie miało to znaczącego wpływu na kliniczny wynik leczenia oraz nie zwiększało toksyczności leczenia.

W przypadku leczenia podtrzymującego rytuksymabem nie stwierdzono wzrostu częstości występowania działań niepożądanych po zwiększeniu z 4 do 8 liczby infuzji rytuksymabu. Większość działań niepożądanych obejmowała reakcje związane z wlewem rytuksymabu i wystąpiło podczas pierwszego wlewu dożylnego. W trakcie leczenia podtrzymującego rytuksymabem rzadko występowały działania niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia. Ponadto, stwierdzono spadek poziomu przeciwciał klasy IgM. Poziom przeciwciał z klasy IgG i IgA pozostał w normie. Nie stwierdzono również dowodów na to, że leczenie podtrzymujące prowadzi do wystąpienia neutropenii.

Dotychczas prawie 750 000 pacjentów leczono rytuksymabem. Z tego względu profil bezpieczeństwa leku jest dobrze określony. Nie stwierdzono wzrostu częstości infekcji u pacjentów, mimo że stosowanie rytuksymabu powoduje w przypadku tych chorych obniżenie poziomu limfocytów B przez okres około 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Wydaje się również, że wpływ rytuksymabu na układ odpornościowy chorych jest przejściowy.

Źródło: 33, AW-2

### **Aksoy S., et prof. 2009**

Opracowanie objęło wyniki 5 randomizowanych badań klinicznych oraz 4 badań II fazy dotyczących zastosowania rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów chorych na chłoniaki. W 2 randomizowanych badaniach klinicznych oraz 2 badaniach II fazy stosowano rytuksymab w monoterapii, a w pozostałych badaniach stosowano rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią/immunochemioterapią.

W sumie w 5 randomizowanych badaniach klinicznych uczestniczyło 528 pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące rytuksymabem. U 8,1% chorych otrzymujących rytuksymab oraz u 3,9% pacjentów

poddanych jedynie obserwacji stwierdzono infekcje. Różnica była istotna statystycznie ( $p=0,004$ ). Natomiast, w 4 badaniach II fazy, w których uczestniczyło 109 pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące rytuksymabem, infekcje stwierdzono u 15,6% z nich.

W 4 randomizowanych badaniach klinicznych obserwowano neutropenię u pacjentów leczonych rytuksymabem. W grupie 494 chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące rytuksymabem neutropenia wystąpiła u 13,4% oraz u 6,3% pacjentów objętych jedynie obserwacją w grupie liczącej 505 chorych. Różnica była istotna statystycznie ( $p<0,001$ ). Natomiast, w badaniach II fazy wśród 109 uczestniczących chorych, u 11,9% również wystąpiła neutropenia podczas leczenia podtrzymującego rytuksymabem. Nie stwierdzono żadnego zgonu związanego z zastosowanym leczeniem.

Metaanaliza 5 randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym wykazała istotny wzrost ryzyka względnego (RR) wystąpienia:

- infekcji: RR=2,8 (95% CI: 1,3-6,2),  $p=0,01$ ,
- neutropenii: RR=2,4 (95% CI: 1,5-3,9),  $p<0,001$ .

Stosowanie rytuksymabu wiąże się również z ryzykiem wystąpienia późnej neutropenii. Wśród 107 chorych leczonych rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią, u 23 (24,9%) chorych wystąpiła późna neutropenia w okresie 106 dni (mediana) po zakończeniu chemioterapii. Ponadto, w badaniu klinicznym, w którym stosowano rytuksymab w monoterapii, hipogammaglobulinemię stwierdzono w 14% przypadków, jednak nie była ona związana z podwyższeniem ryzyka zgonu w grupie chorych. W jednym z badań wykazano, że u 19 (20%) pacjentów wcześniej leczonych rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią wystąpiła przynajmniej raz infekcja bez neutropenii (ang. non-neutropenic infections). U 15 z nich stwierdzono hipogammaglobulinemię. W ciągu 3 lat obserwacji u 43% chorych wystąpiły przypadki infekcji bez neutropenii. Zastosowanie immunochemioterapii w schemacie fludarabina w skojarzeniu z rytuksymabem a także płeć żeńska okazały się predyktorami infekcji bez neutropenii. Z tego względu pacjenci leczeni rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią mogą być bardziej narażeni na hipogammaglobulinemię w porównaniu do pacjentów leczonych rytuksymabem w monoterapii.

Leczenie rytuksymabem wiąże się z ryzykiem infekcji wirusowych, prof. zakażenia wirusem cytomegalii, enterowirusem, wirusem ospy wietrznej i półpaśca. Najczęściej występowały infekcje górnych dróg oddechowych: nosa, gardła i ucha.

Źródło: 1, AW-2

#### 6.1.4.3. Inne odnalezione informacje

##### Skuteczność:

W wyniku przeprowadzenia własnego przeszukiwania baz medycznych analitycy AOTM zidentyfikowali dodatkowe dwa badania kliniczne oceniające zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią w rozpatrywanym wskazaniu. Badania te – **OSHO-39** oraz **FL2000** – zostały opisane w raporcie *EPAR 2008*. Były to randomizowane, prospektywne, otwarte i wieloośrodkowe badania III fazy. Poniżej przedstawiono skrótowe informacje na ich temat wraz z wynikami.

##### Badanie OSHO-39

Badanie OSHO-39 sponsorowane było przez Hoffmann-La Roche. Oceniało zastosowanie połączenia rytuksymabu ze schematem mitoksantron, chlorambucyl i prednizon (R-MCP) w porównaniu z samym schematem chemioterapii (MCP). Stosowano osiem cykli leczenia co 28 dni. Włączano pacjentów w wieku od 18 do 75 lat (mediana 57 lat w grupie MCP, 60 lat w grupie R-MCP) z nieleczonym, histologicznie potwierdzonym chłoniakiem grudekowym (stopień 1 i 2), w III lub IV stadium choroby zgodnie z klasyfikacją Ann Arbor, chorzy musieli wymagać leczenia. U wszystkich chorych, u których osiągnięto CR lub PR, stosowano leczenie podtrzymujące INF-alfa-2a, rozpoczynano je w ciągu 4 do 8 tygodni po zakończeniu leczenia i podawano do progresji choroby. Populacja badana obejmowała łącznie 201 chorych: 96 w grupie MCP i 105 w grupie R-MCP.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek CR i PR po leczeniu indukcyjnym. CR wymagała ustąpienia wszystkich objawów choroby, w tym powiększenia węzłów chłonnych, hepatomegalii i

splenomegalii oraz normalizację morfologii krwi na min. 4 tygodnie. Niepotwierdzone CR traktowane były jako PR. PR definiowano jako zmniejszenie wszystkich zmian mierzalnych/możliwych do oceny  $\geq 50\%$  i normalizację morfologii krwi na przynajmniej 4 tygodnie, bez wystąpienia objawów chłoniaka. Progresja choroby (PD) była określana jako zwiększenie zmiany o  $\geq 25\%$  bądź pojawienie się nowych zmian. Brak CR, PR lub PD klasyfikowany był do kategorii ‘brak reakcji’.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: PFS (czas od randomizacji do PD lub zgonu z powodu chłoniaka), OS (czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny), toksyczność, EFS (czas od randomizacji do niepowodzenia leczenia definiowanego jako PD po dwóch cyklach i niepowodzenie w osiągnięciu PR w 6 cyklu, PD, nawrót choroby lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny), RD (czas trwania odpowiedzi na leczenie - czas między stwierdzeniem CR lub PR a progresją choroby) oraz TNT (czas do następnego leczenia chłoniaka – czas od randomizacji do nowego leczenia choroby).

Wyniki dotyczące skuteczności schematu R-MCP vs MCP przedstawione w tabeli poniżej zostały opracowane w oparciu o EPAR 2008 oraz publikacje Herold 2007 i dotyczą okresu **47 miesięcy obserwacji**.

**Tab. 44. Wyniki badania OSHO-39: MCP-R vs MCP na podstawie EPAR 2008 oraz Herold 2007**

Parametry	R-MCP N=105	MCP N=96	Wskaźnik p
<b>OS</b>	87%	74%	<b>0,0096</b>
<b>Zgony</b>	15	25	
<b>Zgony z powodu chłoniaka</b>	7	17	
<b>ORR</b>	92%	75%	<b>0,0009</b>
<b>CR</b>	50%	25%	
<b>PR</b>	42%	50%	
<b>PFS mediana</b>	Nie osiągnięto	28,8 miesiąca	<b>&lt;0,0001</b>
<b>EFS mediana</b>	Nie osiągnięto	26 miesięcy	<b>&lt;0,0001</b>
<b>DR mediana</b>	Nie osiągnięto	35 miesięcy	<b>&lt;0,0001</b>
<b>TNT mediana</b>	Nie osiągnięto	29,4 miesięcy	<b>0,0002</b>

Po 47 miesiącach obserwacji stosowanie rytuksymabu w połączeniu ze schematem MCP wykazało zwiększenie OS, ORR oraz mediany PFS, EFS, DR i TNT w porównaniu do samego schematu MCP, przy czym różnice we wszystkich parametrach były istotne statystycznie. Ponadto, wyniki badania wskazują, że podanie R-MCP znacząco wydłużyła 4-letni PFS oraz medianę czasu do progresji choroby lub śmierci u pacjentów ze średnim ( $p=0,0016$ ) oraz wysokim ( $p=0,0011$ ) ryzykiem choroby wg wskaźnika FLIPI.

Zgodnie z abstraktem konferencyjnym Herold 2010, po 60 miesiącach obserwacji uzyskano następujące wyniki dla odpowiednio grupy R-MCP vs MCP: odsetek odpowiedzi – 92,4% vs 75% ( $p=0,0009$ ), CR – 49,5% vs 25% ( $p=0,0004$ ), mediana PFS – 86 m-cy vs 35 m-cy ( $p<0,0001$ ), 5-letni PFS – 65% vs 33%, mediana EFS – 86 m-cy vs 27 m-cy ( $p=0,0001$ ), 5-letni EFS – 63% vs 30%, mediana TNT – nie osiągnięto vs 29 m-cy ( $p<0,0001$ ), brak ponownego leczenia w 5 roku – 55% vs 31%, mediana OS – nie osiągnięto vs 108 m-cy, 5-letni OS – 86% vs 74%.

Bezpieczeństwo: w ciągu 47 miesięcy obserwacji zdarzenia niepożądane były zgłaszane częściej w grupie R-MCP niż w grupie MCP (u odpowiednio 99% i 86% chorych). Najczęstsze powikłania związane były z krwią oraz szpikiem kostnym. U 72% chorych w grupie R-MCP i 58% chorych w grupie MCP wystąpiła leukopenia w stopniu 3 lub 4. Zakażenia w stopniu 3 lub 4 stwierdzono u 8% chorych w grupie MCP i 7% w grupie R-MCP. Nie zgłoszono żadnego wtórnego zespołu mielodysplastycznego czy ostrej białaczki szpikowej.

Źródło: 12, 13, 14, 38, AW-30

## Badanie FL200

Badanie FL2000 prowadzone było przez niezależne stowarzyszenie prof. leczenia chłoniaków we Francji. Oceniało zastosowanie połączenia rytuksymabu ze schematem chemioterapii cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, prednizon + IFN-alfa2b (R-CHVP-IFN – 6 podań CHVP w połączeniu z 6 wlewami R co miesiąc + przez 18 miesięcy równocześnie IFN) w porównaniu z samym schematem chemioterapii + IFN-alfa2b (CHVP-IFN – 6 podań CHVP co miesiąc, następnie 6 podań dwa razy w miesiącu + przez 18 miesięcy równocześnie IFN). Włączano pacjentów w wieku od 18 do 75 lat (mediana 61 lat) z histologicznie potwierdzonym chłoniakiem grudkowym (stopień 1, 2 lub 3a) w II, III lub IV stadium choroby zgodnie z klasyfikacją Ann Arbor, chorzy musieli wymagać leczenia. Populacja badana obejmowała łącznie 358 chorych: 183 w grupie CHVP-INF i 175 w grupie R-CHVP-INF.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był EFS, czyli czas od rozpoczęcia terapii do progresji choroby, rozpoczęcia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.

Drugorzędowymi punktami końcowymi były CR (zniknięcie wszystkich zmian oraz nieprawidłowości w obrazie radiologicznym i biologicznym obserwowanych w czasie diagnozy oraz brak nowych zmian), Cru (niepotwierdzona odpowiedź całkowita – CR z utrzymywaniem się pewnych nieprawidłowości w obrazie radiologicznym, które musiały zmniejszyć rozmiary o min 75%), PR (zmniejszenie wszystkich zmian mierzalnych o  $\geq 50\%$ , zniknięcie niemierzalnych zmian oraz brak nowych zmian), SD (zmniejszenie jakiegokolwiek mierzalnej zmiany o 50% lub mniej lub brak różnic w zmianach niemierzalnych, ale bez wzrostu obecnych zmian i pojawienia się nowych), PD (pojawienie się nowych zmian, wzrost istniejącej zmiany o min. 25% lub wzrost jakiegokolwiek mierzalnej zmiany, która zmniejszyła się w czasie leczenia o więcej niż 50% w najmniejszej średnicy).

Wyniki przedstawione w tabeli poniżej zostały opracowane w oparciu o *EPAR 2008* sporządzonego na podstawie raportu końcowego z badania i obejmującego okres 42 miesięcy obserwacji. Dane zostały odpowiednio zaktualizowane o informacje przedstawione w publikacji *Salles 2008* pochodzące z **5-letniego okresu obserwacji** pacjentów w badaniu.

**Tab. 45. Wyniki badania FL2000: R-CHVP-IFN vs CHVP-IFN na podstawie *EPAR 2008* oraz *Salles 2008***

Parametry	R-CHVP-IFN N=175	CHVP-IFN N=183	Wskaźnik p
<b>3,5-letni OS</b>	91%	84%	<b>0,029</b>
<b>5-letni OS</b>	84% (95% CI: 78%-84%)	79% (95% CI: 72%-84%)	p>0,05
<b>3,5-letni ORR</b>	94%	86%	<b>&lt;0,0001</b>
<b>CR</b>	76%	49%	
<b>PR</b>	18%	37%	
<b>EFS mediana po 3,5 roku</b>	Nie osiągnięto	36 miesięcy	<b>&lt;0,0001</b>
<b>3,5-EFS</b>	67%	46%	<b>&lt;0,0001</b>
<b>EFS mediana po 5 latach</b>	Nie osiągnięto	2,9 lat	<b>0,001</b>
<b>5-letni EFS</b>	53% (95% CI: 45%-60%)	37% (95% CI: 29%-44%)	
<b>Długość odpowiedzi u pacj. Z CR, Cru lub PR po 18 m-cach (po zakończeniu całego leczenia) – ocena 4-letnia</b>	64% (95% CI: 55%-72%)	44% (95% CI: 32%-54%)	bd

Po 42 miesiącach obserwacji stosowanie rytuksymabu w połączeniu ze schematem CHVP-INF wykazało zwiększenie OS w porównaniu z CHVP-INF, przy czym różnica była istotna statystycznie. Jednakże po 5

latach różnice w całkowitym przeżyciu między obydwooma grupami nie były istotne statystycznie. W przypadku ORR i EFS stwierdzano ich zwiększenie w grupie R-CHVP-INF w porównaniu do grupy bez rytuksymabu i różnice były istotne statystycznie po 3,5 roku i 5 latach obserwacji. W odniesieniu do pacjentów, u których osiągnięto CR, Cru lub PR po 18 miesiącach leczenia (po zakończeniu całego leczenia), w grupie R-CHVP-INF odnotowano więcej osób z 4-letnią długością odpowiedzi.

Ponadto, wyniki badania wskazują, że po 42 miesiącach obserwacji podanie R-CHVP-INF znacząco wydłuża EFS u pacjentów z niskim do średniego ( $p=0,0019$ ) oraz wysokim ( $p=0,0005$ ) ryzykiem choroby wg wskaźnika FLIPI. Istotną korzyść odnotowano także w podgrupie pacjentów z CR/Cru ( $p=0,002$ ).

Bezpieczeństwo: obserwowano bardzo mało zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu w każdym ramieniu badania. Często stwierdzano toksyczność w 3 lub większym stopniu nasilenia w zakresie poziomu neutrofilii w obu grupach w fazie indukcyjnej, ale bez związku z poważnymi infekcjami. W czasie fazy konsolidacyjnej spadek ilości neutrofilii obserwowano częściej w grupie CHVP-INF niż R-CHVP-INF.

Źródło: 27, 38, AW-30

### **Retrospektywne badanie obserwacyjne – Nagai 2008**

Badanie oceniało zastosowanie rytuksymabu w leczeniu pacjentów z chłoniakiem z komórek B wcześniej nieleczonych, którzy otrzymywali leczenie indukcyjne w postaci chemioterapii skojarzonej z rytuksymabem lub samą chemioterapię (leczenie między styczniem 2000 a grudniem 2004 roku w 20 ośrodkach japońskich). Pacjenci mieli więcej niż 15 lat.

Do analizy wzięto łącznie 215 pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Z tego 111 osób było w grupie rytuksymabu PROF., a 104 w grupie bez rytuksymabu (n-R). Ilość osób leczonych antracyklinami w obu grupach była podobna. Mediana follow-up dla żyjących pacjentów wynosiła 37 miesięcy w grupie R (zakres od 1 do 72 miesięcy) i 41 miesięcy w grupie n-R (zakres od 1 do 80 miesięcy). PFS uległ znacznemu wydłużeniu w grupie R w porównaniu do grupy n-R (HR: 0,45; 95% CI: 0,30–0,69;  $P < 0,001$ ), 2-letni PFS wynosił 77,6% w grupie R (95% CI: 68,1–84,5%) i 56,3% w grupie n-R (95% CI: 45,9–65,5%). OS również uległ wydłużeniu w grupie R w porównaniu do grupy n-R (HR: 0,35; 95% CI: 0,17–0,72;  $P = 0,003$ ). 2-letni OS wynosił 94,3% w grupie R (95% CI: 87,8–97,4%) i 81,7% w grupie n-R (95% CI: 72,5–88,0%).

Źródło: 24

### **Bezpieczeństwo:**

#### **Lanini 2011 - metaanaliza**

Celem opracowania była ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa rytuksymabu stosowanego u chorych na chłoniaka nieziarniczego z dodatnim antygenem CD20. W celu identyfikacji publikacji przeszukano bazy: MEDLINE, EMBASE i *Cochrane Controlled Trials Register* w terminie do lipca 2010. Do opracowania włączono randomizowane badania kliniczne dotyczące stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią i samej chemioterapii (jeśli chemioterapia była identyczna w obu ramionach badania) w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaka nieziarniczego z dodatnim antygenem CD20. Wykluczano publikacje nie raportujące danych związanych z infekcjami, badania nierandomizowane, badania oceniające wpływ terapii podtrzymującej czy sekwencyjnej, oceniające pacjentów poniżej 16 roku życia oraz w językach innych niż angielski, hiszpański, francuski i niemiecki. W sumie do analizy włączono 17 RCT z łączną liczbą pacjentów 5,259. Spośród włączonych RCT 9 odnosiło się do pacjentów z powolnymi chłoniakami a 8 do pacjentów z chłoniakami agresywnymi (głównie DLBCL). 12 badań odnosiło się do pacjentów wcześniej nie leczonych., pozostałe 5 uwzględniało pacjentów z nawrotami choroby. We wszystkich badaniach dawka rytuksymabu była identyczna ( $375\text{mg/m}^2$ ), ale różnice pojawiały się w ilości dawek (mediana wyniosła 6 podań) oraz w skojarzonej chemioterapii (uwzględniono schematy CHOP-21, CHOP-14, CEOP, FC, FCM, MCP, ESHAP i CVP).

Dodanie rytuksymabu do chemioterapii według schematu CHOP nie wpłynęło na zwiększenie ryzyka wystąpienia ciężkich infekcji (RR=1,00; CI 95% 0,87 – 1,14,  $P=0,943$ ), nie zwiększyło ryzyka wystąpienia zgonu jako konsekwencji infekcji (RR=1,60; CI 95% 0,68 – 3,75,  $P=0,279$ ) oraz nie wpłynęło na częstość

występowania neutropenii z gorączką (RR=1,14; CI 95% 0,8 – 1,63, P=0,478). Odpowiedź na leczenie (ORR) była wyższa w grupie leczonej terapią skojarzoną rytuksymab + chemioterapia według schematu CHOP niż w przypadku leczenia samą chemioterapią według schematu CHOP (RR=1,12; CI 95% 1,09 – 1,15, P < 0,001). Podawanie chemioterapii według schematu R-CHOP zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkiej leukopenii (RR=1,24; CI 95% 1,02 – 1,12, P<0,001) i granulocytopenii (RR=1,07; CI 95% 1,02 – 1,12, P=0,008).

Terapia skojarzona rytuksymab + chemioterapia według schematu CHOP jest skuteczna w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, także w subpopulacji pacjentów zakażonych wirusem HIV. Stosowanie chemioterapii według schematu R-CHOP nie wpływa na zwiększenie ryzyka wystąpienia większości działań niepożądanych i zgonów. Zwraca się uwagę na konieczność podejmowania badań klinicznych dotyczących skuteczności rytuksymabu u chorych ze współistniejącym zakażeniem wirusem HIV.

Źródło:40

### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniżej przedstawiono najczęstsze ciężkie działania niepożądane, jakie obserwowano u pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze oraz przewlekłą białaczkę limfocytową (inne wskazanie rejestracyjne leku, informacje podano łącznie dla obu populacji), na podstawie których opracowano tekst ChPL:

- **Reakcje w wyniku podania – najczęściej raportowane działania niepożądane** – wg CHPL jako bardzo częste wskazuje działania niepożądane związane z wlewem oraz obrzęk naczynioruchowy. Ogólnie, objawy sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50 % pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, najczęściej podczas pierwszego wlewu i zazwyczaj w czasie od jednej do dwóch godzin od jego rozpoczęcia.

Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą krążących komórek nowotworowych są szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza. Reakcje przypisywane nadwrażliwości u pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze i białaczkę limfocytową (inne wskazanie rejestracyjne Mabthery) w czasie badań klinicznych były zgłaszane rzadziej niż reakcje przypisywane uwalnianiu cytokin. ChPL stwierdza, że nie jest znana częstość występowania zespołu uwalniania cytokin oraz rozpadu guza.

- **Choroby infekcyjne, reaktywacja patogenów** – ChPL jako **bardzo częste lub częste działania niepożądane** podaje **zakażenia różnymi patogenami**, w tym oportunistycznymi, **o różnej lokalizacji i nasileniu niekiedy zakończonych zgonem pacjenta**. W pewnych przypadkach dochodziło do rozwoju choroby bez możliwości określenia jednoznacznej przyczyny.

Do bardzo częstych i częstych zakażeń po zastosowaniu Mabthery u chorych na chłoniaki nieziarnicze zalicza się zakażenie w obrębie górnych dróg oddechowych. Stwierdzano także (rzadziej) **postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię** powstałą w wyniku reaktywacji wirusa JC (występującego u większości populacji w postaci utajonej) oraz **reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B**. Ogólnie, powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55 % pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi.

W każdym przypadku rozpoczęcia terapii lekami biologicznymi należy ocenić pacjenta pod kątem przebytych chorób o podłożu patogennym oraz możliwości ich przebiegu w formie utajonej. Zgodnie z Decyzją Komisji Europejskiej pacjenci stosujący Mabtherę powinni być zaopatrzeni w Kartę Ostrzegawczą, w której zawarte są podstawowe informacje o ryzyku wystąpienia zakażeń w związku z przyjmowaniem leku.

- **Zaburzenia sercowe** – u pacjentów leczonych produktem MabThera stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej lub zaburzeń rytmu serca takich jak niewydolność serca na tle



trzepotania lub migotania przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego. Zaburzenia na tle sercowym w ChPL podane są jako częste, niezbyt częste i o nieznanym częstości.

Źródło: AW-9

Zgodnie z decyzją Komisji Europejskiej podmiot odpowiedzialny zobowiązany został do przeprowadzenia dodatkowych ponad rutynowe działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania Mabthery, które zostały wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem, przedstawionym w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu. Zgodnie z raportem EPAR 2010 (procedura nr EMEA/H/C/000165/II/0069) do tych dodatkowych działań w zakresie stosowania rytuksymabu u pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze oraz przewlekłą białaczkę limfocytową (inne wskazanie rejestracyjne leku) należą:

- **Neutropenia** – trwają dwa badania nad przedłużającą się neutropenią u osób stosujących lek: ML17107 i BO17102.

- **PML** – wymagane jest wypełnianie specjalnie przygotowanego kwestionariusza oraz regularna ocena raportów ze zdarzeń niepożądanych w celu monitorowania wszystkich nowych przypadków PML.

- **PRES (zespół odwracalnej tylnej encefalopatii)** – podmiot zobowiązany został do wprowadzenia specjalnego kwestionariusza.

- **Przedłużone obniżenie poziomu komórek B** – zostanie ocenione na podstawie danych z długiego okresu obserwacji pacjentów z badania PRIMA.

- **Ciąża i laktacja** – w trwających i planowanych badaniach klinicznych należy zwrócić szczególną uwagę na te przypadki. Trzy rejestry: BSRBR, ARTIS i RABBIT (brytyjski, szwedzki i niemiecki) rejestrują przypadki ciąży i śledzą jej przebieg.

Ponadto, podano wykaz dodatkowych działań, jakie podmiot musi prowadzić w odniesieniu do stosowania rytuksymabu w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (inne wskazanie rejestracyjne leku):

- **Infekcje** – w trwających i planowanych badaniach klinicznych monitorowana jest humoralna odpowiedź immunologiczna. Prowadzona jest bieżąca ocena objawów zakażenia, przypadki zapalenia wątroby typu B oceniane są pod kątem wystąpienia *de novo* lub reaktywacji i jak najszybciej raportowane. Infekcje lub reaktywacje gruźlicy powinny być dokładnie zbadane i raportowane. Rejestry BSRBR, ARTIS i RABBIT gromadzą dane odnośnie ciężkich infekcji i stosowania immunoglobulin IV.

- **Reakcje na infuzję** – w trwających i planowanych badaniach klinicznych, ciężkie reakcje związane z infuzją będą monitorowane w dłuższych ramach czasowych. Rejestry: BSRBR, ARTIS i RABBIT mają gromadzą poważne powikłania związane z infuzją.

- **Zakażenia HBV i zakażenia oportunistyczne** – w trwających i planowanych badaniach klinicznych zwraca się uwagę na raportowanie infekcji. Szacowanie częstości występowania infekcji (porównania pomiędzy rytuksymabem a placebo) wykonywane jest na podstawie zbiorczej analizy z długoterminowej obserwacji pacjentów. Rejestry BSRBR, ARTIS i RABBIT gromadzą dane odnośnie infekcji i ich następstw.

- **PML** – wprowadzono Karty Ostrzegawcze dla pacjenta. Przy pomocy specjalnych kwestionariuszy zbierane są dane z raportów oraz prób klinicznych, które mogą być potencjalnie związane z PML.

- **Nowotwory** – w trwających i planowanych badaniach klinicznych zwraca się uwagę na rozwój zmian nowotworowych. Oszacowanie częstości pojawiania się nowotworów wykonywane jest na podstawie zbiorczej analizy z długoterminowej obserwacji pacjentów przyjmujących rytuksymab i placebo. Standardowe wskaźniki zapadalności w porównaniu do populacji ogólnej USA są wykonywane przy użyciu bazy danych SEER. Rejestry BSRBR, ARTIS i RABBIT gromadzą dane odnośnie nowotworzenia.

- **Ciąża i laktacja** – w trwających i planowanych badaniach klinicznych należy zwrócić szczególną uwagę na te przypadki. Rejestry BSRBR, ARTIS i RABBIT rejestrują przypadki ciąży i śledzą jej przebieg.

- **Choroby sercowo-naczyniowe** – rejestry BSRBR, ARTIS i RABBIT gromadzą dane odnośnie występowania ciężkich powikłań prowadzących do hospitalizacji, w tym powikłań związanych z układem sercowo-naczyniowym.

- **Perforacje przewodu pokarmowego** – w trwających i planowanych badaniach klinicznych należy zwrócić szczególną uwagę na te przypadki. Rejestry BSRBR, ARTIS i RABBIT gromadzą dane odnośnie występowania ciężkich powikłań prowadzących do hospitalizacji, w tym powikłań związanych z perforacją

przewodu pokarmowego. Informacje te zawarte będą w 6-cio miesięcznych raportach PSUR przygotowywanych przez podmiot.

- **Immunogenność i choroby autoimmunologiczne** – w trwających i planowanych badaniach klinicznych należy prowadzić badania serologiczne pod kątem HACA. Dodatkowo prowadzi się ocenę objawów nadwrażliwości typu III. Rejestry BSRBR, ARTIS i RABBIT gromadzą dane odnośnie występowania poważnych reakcji immunologicznych. Nowe doniesienia z trwających i planowanych badań klinicznych będą analizowane i przedstawiane w rocznych raportach bezpieczeństwa, a dane z raportów oraz literatury w okresowych raportach PSUR

Aktualizowane dane związane z bezpieczeństwem będą załączane każdorazowo do raportów PSUR produktu leczniczego MabThera.

Źródło: 39, AW-31

### Komunikaty Bezpieczeństwa

Od czasu zarejestrowania Mabthery, na stronach internetowych EMA, URPL i FDA pojawiły się komunikaty na temat bezpieczeństwa stosowania leku dotyczące następujących informacji:

- **Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML):** w 2008 r. agencje rejestracyjne poszczególnych państw członkowskich poinformowały o przypadkach rozpoznania PML u pacjentów stosujących Mabtherę (powstałej w wyniku reaktywacji wirusa JC występującego u większości populacji w postaci utajonej). Podmiot odpowiedzialny zidentyfikował w swojej bazie łącznie 76 przypadków, przy czym w pięciu lek był podawany z powodu chorób autoimmunologicznych (w tym jeden dotyczył RZS), a w prawie 70 przypadkach – we wskazaniach onkologicznych. ChPL Mabthery została odpowiednio zmieniona (PML została wpisana jako bardzo rzadkie działanie niepożądane). O przypadkach występowania PML u pacjentów stosujących rytuksymab w innych niż RZS wskazaniach donosiła FDA już w 2006 roku.

- **Reakcje na wlew u chorych na RZS prowadzące do zgonów:** w 2011r. poinformowano o czterech przypadkach zgonów po podaniu Mabthery, przy czym u dwóch pacjentów w wywiadzie stwierdzono zaburzenia kardiologiczne. Zalecono premedykację farmakologiczną pacjentów przed podaniem leku oraz ściśle monitorowanie osób z obciążeniami kardiologicznymi i oddechowymi w kierunku reakcji na wlew. Podjęto decyzje o aktualizacji ChPL w oparciu o powyższe informacje.

Źródło: AW-26

## 6.2. Analiza ekonomiczna

W celu oceny ekonomicznej stosowania produktu leczniczego MabThera w I linii leczenia nieziarniczych chłoniaków grudkowych producent leku przedstawił raport pt. „Analiza ekonomiczna stosowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP lub CVP) w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczonych w odniesieniu do stosowania samej chemioterapii CHOP lub CVP” ([redacted], marzec 2011), którego autorami są [redacted]

Źródło: AW-3

### 6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Celem analizy jest ocena efektywności ekonomicznej stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w porównaniu do chemioterapii CVP lub CHOP w I linii leczenia u chorych na nieziarniczy chłoniak grudkowy w III-IV stopniu zaawansowania klinicznego.

Problem decyzyjny sformułowano poprawnie i zgodnie z analizą efektywności klinicznej. W analizie przyjęto, że substancje stosowane w schematach R-CVP, R-CHOP, CVP i CHOP są finansowane na zasadach obecnie obowiązujących, tj. rytuksymab w leczeniu chorych na nieziarniczego chłoniaka grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczonych jest finansowany ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego – „Leczenie chłoniaków złośliwych” (kod programu: 03.0000.055.02). Produkty lecznicze składające się na chemioterapie CHOP i CVP podlegają finansowaniu w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna) oraz w ramach wykazu leków i wyrobów medycznych stosowanych w niektórych chorobach przewlekłych we wskazaniu „nowotwory złośliwe” (prednizon).

### **Perspektywa analizy**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne. Wyniki przeprowadzonego badania ankietowego (przeprowadzonego przez autorów opracowania) potwierdziły, że koszty ponoszone w związku z leczeniem chorych w rozważanym wskazaniu obejmują koszty istotne tylko z perspektywy płatnika publicznego. Nie rozważano kosztów bezpośrednich niemedyceńskich (prof. koszty transportu, diety) ani kosztów pośrednich.

### **Horyzont czasowy analizy**

W analizie przyjęto horyzont czasowy wynoszący 26 lat. Wyniki badań włączonych do analizy efektywności klinicznej wskazują na różnice w przeżyciu całkowitym oraz w przeżyciu wolnym od progresji w zależności od zastosowania poszczególnych schematów leczenia. W analizie posłużono się więc parametrycznymi krzywymi przeżycia, ekstrapolującymi wyniki badań poza ich horyzont.

### **Technika analityczna**

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności oraz dodatkowo – analizę kosztów efektywności. Efekty zdrowotne oszacowano w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz zyskanych lat życia (LYG). Wyniki analizy przedstawiono w postaci inkrementalnych kosztów dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oraz dodatkowego roku życia (ICER). Ponadto, przeanalizowano efektywność kosztową włączenia rytuksymabu do schematów chemioterapii (CHOP i CVP) uwzględniając próg opłacalności (WTP) wynoszący trzykrotność PKB per capita w Polsce (zgodnie z Rekomendacjami Rady Konsultacyjnej przy Agencji Oceny Technologii Medycznych). Oszacowano także korzyści netto (WTP x efekt inkrementalny pomniejszony o koszt inkrementalny) wynikające z zastąpienia schematów CHOP i CVP schematami R-CHOP i R-CVP.

### **Modelowanie**

W analizie zastosowano model Markowa, w którym rozważano 3 stany: (i) brak progresji (przeżycie bez progresji choroby; dotyczy I linii leczenia), (ii) progresja choroby (pomimo zastosowania leczenia I linii; dotyczy leczenia w II lub następnej linii leczenia), (iii) zgon. Każdemu ze stanów przyporządkowano: (1) koszty generowane przez pacjenta przebywającego w danym stanie (koszty oszacowane na podstawie badania kwestionariuszowego), (2) użyteczności stanów zdrowia pacjenta przebywającego w danym stanie oraz (3) prawdopodobieństwa przejść do innych stanów w modelu (w oparciu o dane z analizy klinicznej). Model (dostarczony przez firmę Roche Sp. Z o. o.) został dostosowany do warunków polskich.

W analizie stopę dyskontową przyjęto na poziomie 5% w stosunku rocznym dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

### **Parametry modelu**

#### **(1) Koszty**

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie terapii I rzutu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu zaawansowania klinicznego wykorzystano wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w grudniu 2010 roku w 5 referencyjnych ośrodkach klinicznych na terenie Polski. Zidentyfikowano następujące kategorie kosztów istotne z perspektywy analizy:

1. koszt chemioterapii I rzutu (koszt podania chemioterapii oraz koszt substancji czynnych),

2. koszt monitorowania/obserwacji pacjentów (w stanach modelu „Bez progresji” oraz „Progresja”),
3. koszt leczenia chorych, u których zaobserwowano progresję choroby, pomimo aktywnego leczenia (stan modelu „Progresja”),
4. koszt terapii działań niepożądanych związanych z leczeniem nieziarniczych chłoniaków grudkowych.

Na podstawie zużytych zasobów oszacowano poszczególne koszty z wykorzystaniem aktualnych taryfikatorów (stan na marzec 2011 roku). Założono, że analizowane produkty lecznicze będą podawane w dawkach zgodnych z badaniami klinicznymi włączonymi do przeglądu systematycznego (R-CVP vs CVP: badanie M39021 oraz R-CHOP vs CHOP: badanie GLSG'00). Dawkowanie takie potwierdzono w badaniu kwestionariuszowym.

W schemacie CHOP założono:

- 750 mg/m<sup>2</sup> cyklofosfamidu dożylnie pierwszego dnia cyklu leczenia,
- 50 mg/m<sup>2</sup> doksorubicyny dożylnie pierwszego dnia cyklu,
- 1,4 mg/m<sup>2</sup> winkrystyny (maksymalnie 2 mg) dożylnie pierwszego dnia cyklu,
- 100 mg/m<sup>2</sup> prednizonu doustnie codziennie przez 5 pierwszych dni cyklu.

W schemacie R-CHOP, oprócz ww. substancji, uwzględniono 375 mg/m<sup>2</sup> rytuksymabu dożylnie dzień przed rozpoczęciem cyklu chemioterapii.

W schemacie CVP założono:

- 750 mg/m<sup>2</sup> cyklofosfamidu dożylnie pierwszego dnia cyklu leczenia,
- 1,4 mg/m<sup>2</sup> winkrystyny (dawka maksymalna 2 mg) dożylnie pierwszego dnia cyklu,
- 40 mg/m<sup>2</sup> prednizonu doustnie codziennie przez 5 pierwszych dni cyklu.

W schemacie R-CVP, oprócz ww. substancji, uwzględniono 375 mg/m<sup>2</sup> rytuksymabu dożylnie pierwszego dnia cyklu.

Pacjenci otrzymują maksymalnie 8 cykli leczenia w schemacie R-CVP lub CVP oraz 6 cykli w schemacie R-CHOP lub CHOP (każdy cykl po 21 dni każdy) – pod warunkiem, że nie wystąpią poważne działania niepożądane lub progresja choroby.

**Komentarz analityka AOTM:** W schemacie R-CHOP/CHOP możliwych jest maksymalnie 8 cykli (w badaniu kwestionariuszowym wskazywano na 6-8 lub 6 cykli), w analizie założono liczbę cykli zgodną z badaniem klinicznym GLSG'00, co nie musi odzwierciedlać rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.

Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w terapii chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczonych oszacowano na podstawie Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów<sup>1</sup>, katalogu substancji czynnych stosowanych w TPZ<sup>2</sup> oraz Rozporządzeń Ministra Zdrowia (wykaz leków refundowanych). Uwzględnione w analizie koszty jednostkowe przedstawia poniższa tabela.

**Tab. 46. Koszt 1 mg analizowanych substancji czynnych w ocenianych schematach chemioterapii**

<sup>1</sup> W analizie uwzględniono dane z załączników nr 1 i 2 do Zarządzenia Nr 5/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 lutego 2011 roku. Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Wycena substancji identyczna z obowiązującym Załącznikiem do zarządzenia Nr 38/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lipca 2011 r.

<sup>2</sup> Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 4/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 lutego 2011 roku.

Nazwa	Wielkość [mg]	Jednostka	Kod świadczenia	Wycena punktowa jednostki leku [pkt]	Koszt 1 jednostki dla NFZ* [zł]
Rytuksymab	1	mg	5.08.04.0000177	1,0595	10,5950
Cyklofosfamid** (inj)	1	mg	5.08.03.0000363	0,0040	0,0400
Dokсорubicyna (inj)	1	mg	5.08.03.0000371	0,0989	0,9890
Winkrystyna (inj)	1	mg	5.08.03.0000423	2,8759	28,7590
Prednizon	1	mg	Wykaz leków refundowanych****	Nie dotyczy	0,0857***

\* koszt 1 punktu substancji czynnych wykorzystywanych w chemioterapii nowotworów oraz w TPZ wynosi 10 zł; \*\* zgodnie z informacjami z włączonych badań klinicznych dotyczącymi schematów terapii, uwzględniono jedynie koszt cyklofosfamidu w postaci iniekcji dożylniej; \*\*\* koszt za mg; wartość wyznaczona jako średnia arytmetyczna kosztów DDD refundowanych produktów leczniczych prednizonu. \*\*\*\* Ministerstwo Zdrowia, Informator o Lekach refundowanych, [http://bil.aptek.pl/servlet/specjalista\\_1/list](http://bil.aptek.pl/servlet/specjalista_1/list) (dostęp: 11.02.2011)

**Komentarz analityka AOTM:** W Zarządzeniu Prezesa NFZ Nr 59/2011/DGL z dnia 10 października 2011 roku, które obowiązywać miało od dnia 1 stycznia 2012 r., wycena rytuksymabu wynosiła 1,1010 pkt. zamiast 1,0595 pkt. za mg (stan przed 1 stycznia 2012 r.). Zmieniły się także koszty jednostkowe prednizonu, jednak koszty te nie mają wpływu na wyniki analizy ekonomicznej (są kosztami wspólnymi dla porównywanych schematów). Natomiast dnia 15 lutego 2012 r. ogłoszono nowe Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 10/2012/DGL z mocą obowiązywania również od 1 stycznia 2012 r., które powraca do wyceny substancji czynnej rytuksymab na poziomie 1,0595.

Podsumowanie oszacowania kosztów dla poszczególnych schematów chemioterapii przedstawia poniższa tabela.

**Tab. 47. Podsumowanie oceny kosztów.**

Nazwa	CVP	R-CVP	CHOP	R-CHOP
Koszt substancji/ 1 cykl terapii	██████	██████	██████	██████
Koszt podania / 1 cykl terapii	██████	██████	██████	██████
Koszt leczenia w stanie „Progresja”/ 1 miesiąc	██████	██████	██████	██████
Koszt opieki/monitorowania w stanie „Progresja”/ 1 miesiąc	██████	██████	██████	██████
Koszt opieki/monitorowania w stanie „Brak progresji”/ 1 miesiąc	██████	██████	██████	██████

Ponadto, uwzględniono koszty działań niepożądanych. W analizie wzięto pod uwagę istotne działania niepożądane (oraz częstości ich występowania) na podstawie publikacji *Hiddemann 2005* włączonej do

analizy klinicznej – dla schematu R-CHOP vs CHOP, natomiast dla schematu R-CVP vs CVP wykorzystano dane uwzględnione w modelu dostarczonym przez producenta. Koszt leczenia działań niepożądanych został oszacowany na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w polskich ośrodkach klinicznych.

### **Komentarz analityka AOTM:**

1. W analizie oszacowano miesięczny koszt, jaki generuje chory znajdujący się w stanie „Progresja” (tj. pacjent, u którego nastąpiła progresja choroby w trakcie I linii leczenia, progresja choroby po odpowiedzi uzyskanej w trakcie I linii leczenia albo u którego stwierdzono oporność na leczenie – we wszystkich tych przypadkach zalecana jest zmiana leczenia). Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (str. 75 analizy podmiotu) przyjęto, że wartość ██████ stanowić będzie miesięczny koszt leczenia chorego w stanie „Progresja”. Autorzy analizy podkreślają, że wynik ten należy traktować z ostrożnością: „w dalszych etapach terapii możliwe jest zastosowanie: III linii leczenia, transplantacji komórek krwiotwórczych (uwzględniając wszystkie następstwa transplantacji, czyli prof. możliwość choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi”), opieki paliatywnej oraz ewentualnie odstępnie od jakiegokolwiek formy leczenia/opieki. Aby w modelu dokładnie ująć wszystkie wymienione formy leczenia należałoby dokładnie określić, jaki odsetek pacjentów poddany jest w danym cyklu modelu danej formie leczenia. Nie odnaleziono danych pozwalających wprowadzić do modelu wszystkich trzech powyższych form leczenia.”

2. Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego (str. 118, tab. 7 analizy podmiotu), w drugiej linii leczenia może być stosowana chemioterapia lub chemioterapia w skojarzeniu z rytuksymabem. Zauważyć jednak należy, że zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, leczenie pacjentów cierpiących na chłoniaki grudkowe w skojarzeniu z chemioterapią jest możliwe tylko w ramach I linii (pacjenci wcześniej nieleczeni). Z drugiej jednak strony, w tej samej Charakterystyce schemat dawkowania dopuszcza stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów „w fazie nawrotu lub oporności na leczenie”, a zatem u pacjentów wcześniej poddawanych jakiejś terapii. Z kolei Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie chłoniaków złośliwych” ani w kryteriach kwalifikacji ani w schemacie dawkowania nie ogranicza możliwości stosowania leku w skojarzeniu z chemioterapią do jakiegokolwiek linii leczenia. Trudno jest zatem odnieść się do możliwości finansowania ze środków publicznych rytuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów cierpiących na chłoniaki grudkowe w innych niż I linia leczenia. W konsekwencji nie jest jasne, czy uwzględnienie w kosztach leczenia pacjentów w stanie ‘progresja’ rytuksymabu skojarzonego z chemioterapią jest prawidłowe.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zbadano wpływ zmiany założeń dotyczących kosztów leczenia w stanie „Progresja”, rozważano zmniejszenie tych kosztów o 75% oraz zwiększenie o 100% w stosunku do wartości przyjętych w analizie podstawowej.

Oszacowane w analizie koszty poszczególnych substancji czynnych, różnicujące koszty porównywanych schematów chemioterapii obliczone dla jednego cyklu i 8 cykli chemioterapii R-CVP oraz CVP, jak również dla jednego cyklu i 6 cykli chemioterapii R-CHOP i CHOP podsumowano w tabelach poniżej.

**Tab. 48. Koszt 1 i 8 cykli schematów R-CVP i CVP.**

Nazwa substancji	Wycena 1 mg (zł)	Zużycie / 1 cykl /1m <sup>2</sup> (mg)	Koszt substancji / 1 cykl/ 1 m <sup>2</sup> (zł)	Zużycie / 8 cykli /1 m <sup>2</sup> (mg)	Koszt substancji / 8 cykli/ 1,81m <sup>2</sup> (zł)
<b>R-CVP</b>					
Rytuksymab	■	■	■	■	■
Cyklofosfamid	■	■	■	■	■
Winkrystyna	■	■	■	■	■
Prednizon	■	■	■	■	■
Koszt całkowity (zł)*	■	■			
	■	■			
<b>CVP</b>					
Koszt całkowity (zł)*	■	■			
	■	■			

\* wartości odpowiadające powierzchni ciała równej 1,81 m<sup>2</sup>

**Tab. 49. Koszt zużytych substancji czynnych w 1 i 6 cyklach leczenia w schemacie R-CHOP i CHOP.**

Nazwa substancji	Wycena 1 mg (zł)	Zużycie / 1 cykl /1m <sup>2</sup> (mg)	Koszt substancji / 1 cykl /1m <sup>2</sup> (zł)	Zużycie / 6 cykli /1m <sup>2</sup> (mg)	Koszt substancji / 6 cykli/ 1,81m <sup>2</sup> (zł)
<b>R-CHOP</b>					
Rytuksymab	■	■	■	■	■
Cyklofosfamid	■	■	■	■	■
Doksorubicyna	■	■	■	■	■
Winkrystyna	■	■	■	■	■
Prednizon	■	■	■	■	■
Koszt całkowity (zł)*	■	■			
	■	■			

Nazwa substancji	Wycena 1 mg (zł)	Zużycie / 1 cykl /1m <sup>2</sup> (mg)	Koszt substancji / 1 cykl /1m <sup>2</sup> (zł)	Zużycie / 6 cykli /1m <sup>2</sup> (mg)	Koszt substancji / 6 cykli/ 1,81m <sup>2</sup> (zł)
<b>CHOP</b>					
Koszt całkowity (zł)*	■			■	
	■			■	

\* wartości odpowiadające powierzchni ciała równej 1,81 m<sup>2</sup>

## (2) Użyteczności stanów zdrowia

Autorzy przeprowadzili systematyczny przegląd literatury dotyczącej jakości życia w analizowanym schorzeniu. Ostatecznie, w analizie wykorzystano wartości użyteczności uzyskane w przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii badaniu wśród chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe (Pettengell *et. prof.* 2008, na podstawie Wild, Tabberer 2003), które są najczęściej wykorzystywanymi wartościami użyteczności w analizach ekonomicznych dotyczącymi analizowanego schorzenia. W badaniu tym ocenę przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D wśród 132 pacjentów, u których nie obserwowano progresji choroby i u 33 pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby. Wyniki tego badania przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 50. Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia zastosowane w analizie ekonomicznej**

Stan	Użyteczności (Błąd standardowy)
Brak progresji	0,805 (0,018)
Progresja	0,618 (0,056)

Dla stanu zgon przyjęto wartość 0. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości modyfikowano wartości użyteczności o wartość błędu standardowego, tj. o  $\pm 0,018$  w stanie „Brak progresji” oraz o  $\pm 0,056$  w stanie „Progresja”.

## (3) Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu: dane kliniczne i ekstrapolacja krzywych przeżycia

### Przeżycie bez progresji

Z badań włączonych do przeglądu systematycznego, tj. R-CVP vs CVP: badanie M39021 oraz R-CHOP vs CHOP: badanie GLSG'00 zaczerpnięto dane o przeżyciu bez progresji (krzywe Kaplana-Meiera). Następnie oszacowano krzywe parametryczne dopasowane do krzywych Kaplana-Meiera. Wykazano, że krzywa log-logistyczna (według przyjętych kryteriów) jest najlepiej dopasowana do danych empirycznych (krzywej Kaplana-Meiera z badań klinicznych). Dopasowane krzywe parametryczne dla schematów CVP i CHOP

<sup>3</sup>Pettengell R, Donatti C, Hoskin P i wsp. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Annals of Oncology* 19: 570–576, 2008; Wild D, Tabberer M, Utility values in Follicular Lymphoma. *Oxford Outcomes*.



posłużyły do ekstrapolacji – prognozowania przebiegu choroby poza horyzontem badań klinicznych. W analizie podstawowej wykorzystano krzywą log-logistyczną, w analizach wrażliwości krzywą Weibulla i wykładniczą. Nie przeprowadzono ekstrapolacji krzywych parametrycznych wyznaczonych dla schematów R-CVP i R-CHOP. W związku z brakiem danych na temat przebiegu choroby w czasie wykraczającym poza horyzont badań klinicznych przyjęto, że w przypadku stosowania schematów R-CVP i R-CHOP prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby będzie równe prawdopodobieństwu określone odpowiednio dla schematów CVP i CHOP. Jest to założenie konserwatywne, tj. na korzyść komparatorów (schematów CVP i CHOP). Innymi słowy, założono, że korzyści ze schematów R-CVP i R-CHOP ujawniają się jedynie w czasie, w jakim obserwowano pacjentów w badaniach klinicznych.

Odnosnie porównania R-CHOP vs. CHOP warto odnotować, że w analizie ekonomicznej uwzględniono wyniki badania GLSG'00, które zostały opublikowane, tzn. zastosowano dane dot. Przeżycia bez progresji (krzywa Kaplana-Meiera) dla 3 lat (36 miesięcy) z publikacji *Marcus 2005* i *2008*. Nie uwzględniano danych w 5 letnim horyzoncie czasowym pochodzących z abstraktów (abstrakty: [56] – [59] referencje analiza wnioskodawcy).

#### Przeżywalność: prawdopodobieństwa zgonu

Założono, że ze stanu „Brak progresji” do stanu „Zgon” można przejść z prawdopodobieństwem równym prawdopodobieństwu zgonu w populacji ogólnej (określone na podstawie Tablic trwania życia GUS 2009<sup>4</sup>). W modelu przyjęto prawdopodobieństwa zgonu w stanie „Progresja” na poziomie śmiertelności raportowanej w rejestrze SNLG, obejmujący dane dot. Wyników leczenia (w tym dane o śmiertelności) ponad 95% przypadków chłoniaków, jakie wystąpiły w ponad 8,5 milionowej populacji północnej Anglii i Szkocji (łącznie rejestr obejmował 295 pacjentów obserwowanych w horyzoncie 83 miesięcy)<sup>5</sup>. W modelu wykorzystano dane dotyczące śmiertelności wśród 41 chorych poddanych II linii leczenia. Do danych SNLG dopasowano dwie krzywe parametryczne: wykładniczą oraz Weibulla. W modelu przyjęto krzywą Weibulla jako krzywą najlepiej opisującą prawdopodobieństwo zgonu w stanie „Progresja”. W deterministycznej analizie wrażliwości rozważano zmniejszenie lub zwiększenie tych wartości o 50% (względem wartości podstawowych).

**Komentarz analityka AOTM:** Wykorzystanie danych dot. śmiertelności chorych w stanie progresja z rejestru SNLG budzi wątpliwości z następujących powodów: mała grupa badanych (41 pacjentów w II linii leczenia), inna populacja niż w badaniach klinicznych, brak danych o zastosowanym leczeniu w II linii i uprzednio zastosowanym leczeniu indukcyjnym. Ponadto, dopasowania służące obliczeniu prawdopodobieństw zgonu w stanie „Progresja” nie zostały poddane analizie wrażliwości (str. 89 analizy wnioskodawcy). Wydaje się, że wykorzystując dane o przeżyciu bez progresji z badań włączonych do analizy klinicznej (dla obydwu schematów CVP i CHOP) należało również zastosować dane o przeżyciu (czas do zgonu) z tychże badań. Autorzy przytaczają te dane (krzywe Kaplana-Meiera na stronach 40 i 44 oraz 59 i 60 analizy wnioskodawcy), a w szacunkach prawdopodobieństw zgonu ze stanu „Progresja” wykorzystują dane SNLG (opis w pkt. 3.6.5. analizy wnioskodawcy). Jest to pewna niekonsekwencja (dane o czasie do progresji z jednego źródła – dobrej jakości badania klinicznego na licznych grupach pacjentów, dane o czasie do zgonu – z rejestru SNLG na podstawie 41 pacjentów). Prawdopodobieństwa zgonu w stanie „Progresja” byłyby możliwe do oszacowania na podstawie danych o przeżyciu z włączonych badań klinicznych (zgonu wynikają na ogół z progresji choroby, więc prof. korygując odsetki zgonów ogółem o odsetki zgonów z innych przyczyn (na podstawie danych z badania i/lub z tablic trwania życia) można oszacować pożądane prawdopodobieństwa dla poszczególnych schematów leczenia); w analizie wnioskodawcy natomiast przeżycie (czas do zgonu) wynika z czasu do progresji choroby (dla

<sup>4</sup>Główny Urząd Statystyczny, Trwanie życia w 2009 r., [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_4721\\_PLK\\_HTML-htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_4721_PLK_HTML-htm) (ostatni dostęp: 11.03.2011).

<sup>5</sup>Liverpool Reviews and Implementation Group. Rituximab for the first line treatment of stage III-IV follicular non-Hodgkin's lymphoma, ERG Report, Date completed: 04 April 2006, [www.hta.ac.uk/erg/reports/1636.pdf](http://www.hta.ac.uk/erg/reports/1636.pdf) (ostatni dostęp: 15.03.2011).

poszczególnych schematów, na podstawie badań klinicznych) oraz danych o śmiertelności pacjentów w II linii leczenia z brytyjskiego rejestru.

### Charakterystyka populacji

Szacunkowe dane nt. wieku, masy i powierzchni ciała pacjentów uzyskano od ekspertów z referencyjnych ośrodków klinicznych (badanie kwestionariuszowe). Parametry wejściowe modelu przedstawia poniższa tabela.

**Tab. 51. Charakterystyka pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym grudekowym (dane wejściowe do modelu).**

Parametr	Wartość	Źródło
Średnia powierzchnia ciała	1,81 m <sup>2</sup>	Badanie kwestionariuszowe
Średnia masa ciała	76,7 kg	Badanie kwestionariuszowe
Średni wiek	53 lata (odchylenie standardowe: 11 lat)	Badanie porównujące R-CVP vs CVP <sup>6</sup>

### 6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM poza przyjęciem 26 letniego horyzontu czasowego – zgodnie z wytycznymi, jeżeli w przypadku danej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego lub porównywane technologie mają różny wpływ na śmiertelność, to należy przyjąć horyzont czasowy obejmujący czas do zgonu. Ponadto, dane kosztowe (koszty podania/monitorowania, koszty leczenia w stanie „Progresja”, koszty leczenia działań niepożądanych) oparto o wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w 5 arbitralnie wybranych ośrodkach referencyjnych na terenie Polski. Uzyskane dane charakteryzowały się dużą rozbieżnością wartości co wskazuje na wysoką niepewność wyników.

Źródło: AW-27

### 6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

#### 6.2.3.1. Informacje z raportu

#### **Analiza podstawowa**

Analiza podstawowa w odniesieniu do kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności dla porównania R-CHOP vs. CHOP przedstawiona jest w tabeli poniżej.

**Tab. 52. Wyniki analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności dla porównania R-CHOP vs CHOP**

<sup>6</sup> Zgodnie z zapisem raportu podmiotu, informacja ta pochodzi z abstraktu Marcus RE, Solal-Celigny P, Imrie K i wsp. MabThera (rituximab) plus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CVP) improves survival in previously untreated patients with advanced follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Blood 2006; 108: Abstract 481. ASH Annual Meeting Abstracts”, jednakże w publikacji Marcus 2005 podana jest mediana 53 lat dla grupy CVP i 52 lata dla grupy R-CVP. W danych wejściowych do modelu użyto mediany 53 lat.

Parametr		Wartość
R-CHOP	Lata życia (LY)	██████
	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	████
	Łączne koszty (zł)	██████████
CHOP	Lata życia (LY)	██████
	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	████
	Łączne koszty (zł)	██████████
Koszt zyskanego roku życia (zł/LYG)		██████████
Koszt zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu (zł/QALY)		██████████

Analiza podstawowa w odniesieniu do kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności dla porównania R-CVP vs. CVP przedstawiona jest w tabeli poniżej.

**Tab. 53. Wyniki analizy kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności dla porównania R-CVP vs CVP.**

Parametr		Wartość
R-CVP	Lata życia (LY)	██████
	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	████
	Łączne koszty (zł)	██████████
CVP	Lata życia (LY)	██████
	Lata życia skorygowane o jakość (QALY)	████
	Łączne koszty (zł)	██████████
Koszt zyskanego roku życia (zł/LYG)		██████████
Koszt zyskanego roku życia w pełnym zdrowiu (zł/QALY)		██████████

### Analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości rozważano zmiany wartości następujących parametrów modelu:

- koszty działań niepożądanych: 0 zł (koszty działań niepożądanych wliczone w koszty hospitalizacji związanej z podaniem substancji) +50% (w stosunku do wartości w analizie podstawowej)
- koszty monitorowania (w stanach „Bez progresji” oraz „Progresja”): ±50%
- koszty leczenia w stanie „Progresja”: -75% oraz +100% (w stosunku do wartości w analizie podstawowej tj. ██████████),
- koszty podania w schematach R-CVP i R-CHOP: ██████████ i 1 ██████████ (zakres z badań kwestionariuszowych; w analizie podstawowej ██████████),
- koszty podania w schematach CVP i CHOP: ██████████ i ██████████ (zakres z badań kwestionariuszowych; w analizie podstawowej ██████████),
- zmniejszenie dawki rytuksymabu podanego w jednym cyklu leczenia w schematach R-CVP i R-CHOP: -10%
- użyteczności w stanie „Bez progresji”: ±0,018 (błąd standardowy dla oszacowania użyteczności; w analizie podstawowej: 0,805),
- użyteczności w stanie „Progresja”: ±0,056 (błąd standardowy dla oszacowania użyteczności; w analizie podstawowej: 0,618),
- śmiertelność (ryzyko zgonu) w stanie „Progresja”: ±50% (w stosunku do wartości w analizie podstawowej)
- śmiertelność (ryzyko zgonu) z populacji ogólnej: ±50% (w stosunku do wartości w analizie podstawowej)
- horyzont czasowy 10 lat (założenia własne; w analizie podstawowej: 26 lat),
- przeżycie bez progresji choroby: krzywa parametryczna Weibulla, krzywa parametryczna wykładnicza; (założenia własne),
- stopa dyskontowa: 5% dla kosztów i 0% dla efektów, 0% dla kosztów i 0% dla efektów

Analiza wrażliwości wykazała, że spośród testowanych wartości, największy wpływ na wyniki porównania R-CHOP vs CHOP ma długość horyzontu czasowego analizy. Skrócenie horyzontu do 10 lat zwiększyło ICUR do wartości ██████████ Zł/QALY. Wpływ na wartość parametru ICUR miało również przyjęcie alternatywnych krzywych ekstrapolujących krzywe Kaplana–Meiera z badania klinicznego: ██████████ Zł/QALY dla krzywej Weibulla oraz ██████████ Zł/QALY dla krzywej wykładniczej. W przypadku pozostałych testowanych zmian wartości parametrów wyniki analizy wahały się od ██████████ do ██████████ Zł/QALY.

Analiza wrażliwości wykazała, że spośród testowanych wartości, największy wpływ na wyniki porównania R-CVP vs CVP ma długość horyzontu czasowego analizy. Skrócenie horyzontu do 10 lat zwiększyło ICUR do wartości ██████████ Zł/QALY. Wpływ na wartość parametru ICUR miało również przyjęcie alternatywnych krzywych ekstrapolujących krzywe Kaplana–Meiera z badania klinicznego: ██████████ Zł/QALY dla krzywej Weibulla oraz ██████████ Zł/QALY dla krzywej wykładniczej. Pozostałe testowane zmiany wartości parametrów nie powodowały znaczących zmian wyników analizy podstawowej: wartości od ██████████ do ██████████ Zł/QALY.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykazano, że średnia wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wyniosła ██████████ zł/QALY oraz ██████████ zł/QALY, odpowiednio dla porównań R-CVP vs CVP oraz R-CHOP vs CHOP. Przedziały, w których zawierało się 95% wartości ICUR w przeprowadzonych symulacjach (95% CI) wyniosły: ██████████ – ██████████ oraz ██████████ – ██████████ odpowiednio dla porównań R-CVP vs CVP oraz R-CHOP vs CHOP. Analiza krzywej akceptacji opłacalności terapii dla oceny obu schematów leczenia wskazuje, że przy obecnym progu opłacalności, wynoszącym około ██████████ Zł za dodatkową jednostkę efektu jest bardzo prawdopodobne (prawdopodobieństwo przekraczające 95%), że schematy z zastosowaniem rytuksymabu (R-CVP i R-CHOP) są opłacalną opcją w stosunku do chemioterapii CVP i CHOP.

**Komentarz analityka AOTM:** Uwzględniając przejściową wycenę rytuksymabu (1,1010 pkt. zamiast 1,0595 pkt. za mg.) zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 59/2011/DGL z dnia 10 października 2011

roku, które obowiązywać miało od dnia 1 stycznia 2012 r., wartości ICER i ICUR kształtowały się na poziomie:

- dla porównania R-CVP vs. CVP różnica kosztów całkowitych wynosiła [REDACTED] PLN, ICER = [REDACTED] PLN/LYG, ICUR = [REDACTED] PLN/QALY

- dla porównania R-CHOP vs. CHOP różnica kosztów całkowitych wynosiła [REDACTED] PLN, ICER = [REDACTED] PLN/LYG, ICUR = [REDACTED] PLN/QALY

Źródło: obliczenia na podstawie arkusza kalkulacyjnego dostarczonego przez wnioskodawcę (zmiana ceny jednostkowej rytuksymabu)

### 6.2.3.2. Inne odnalezione informacje

Nie odnaleziono żadnych innych informacji istotnych dla oceny ekonomicznej preparatu Mabthera w rozważanym wskazaniu.

## 6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Mabthera przedstawił raport pt. „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o kontynuacji finansowania ze środków publicznych rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią CVP i CHOP w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego stosowanego w I linii leczenia chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu zaawansowania klinicznego w Polsce.” ([REDACTED] marzec 2011), którego autorami są [REDACTED]

Źródło: AW-4

### 6.3.1. Metodologia oceny

Celem analizy wnioskodawcy jest oszacowanie skutków finansowych dla płatnika publicznego związanych z kontynuacją finansowania rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią CVP i CHOP w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego w leczeniu I rzutu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III i IV stopniu zaawansowania klinicznego.

W analizie wnioskodawcy rozważano następujące scenariusze:

- scenariusz istniejący zakładający kontynuację obecnego stanu tj. finansowanie rytuksymabu (produkt leczniczy MabThera) przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”,

- scenariusz alternatywny, w którym przyjęto zmianę sposobu finansowania – umieszczenie rytuksymabu w Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (w leczeniu chłoniaków złośliwych).

W scenariuszu alternatywnym w analizie podstawowej zakłada się, że rytuksymab zostaje wyłączony z Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych (likwidacja Terapeutycznego Programu Zdrowotnego z zastosowaniem rytuksymabu) i przeniesiony do Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (dodanie do katalogu wskazania C82)

Autorzy analizy w analizie podstawowej nie rozważają wycofania finansowania rytuksymabu w tym wskazaniu, argumentując, że rytuksymab stanowi podstawę leczenia i jest powszechnie stosowany w praktyce klinicznej w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe z uwagi na znaczące korzyści kliniczne, jakie daje pacjentom. Podkreślają, że skuteczność kliniczną oraz opłacalność ekonomiczną stosowania schematów R-CHOP i R-CVP (w porównaniu do stosowania schematów CHOP i CVP) wykazano w ramach: analizy efektywności klinicznej oraz analizy farmakoekonomicznej. Rozważają natomiast wariant (dodatkowy) zakładający całkowite usunięcie finansowania rytuksymabu w rozważanym wskazaniu. W wariantcie tym zakładają, że 89% pacjentów stosujących w scenariuszu istniejącym schemat R-CVP, w scenariuszu

alternatywnym (bez finansowania rytuksymabu) stosować będzie schemat CVP, pozostałe 11% poddanych zostanie leczeniu z zastosowaniem schematu CHOP (analogicznie do obecnych udziałów schematów R-CVP i R-CHOP)

### **Populacja**

Populację docelową (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym) stanowią chorzy na nieziarniczego chłoniaka grudkowego w III-IV stopniu zaawansowania klinicznego wcześniej nieleczeni. W analizie uwzględniono wszystkich chorych, u których oceniane technologie (R-CVP, R-CHOP, CVP, CHOP) mogłyby zostać zastosowane w rozważanym wskazaniu.

### **Perspektywa analizy**

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

### **Horyzont czasowy**

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy

### **Liczebność populacji**

Liczebność populacji chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz populacji docelowej oszacowano na podstawie opinii eksperta klinicznego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii – prof. Dr prof. N. prof. Wiesława W. Jędrzejczaka), przeglądu literatury i źródeł internetowych (Rejestru Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, Krajowego Rejestru Nowotworów), a także odnalezionych publikacji dotyczących epidemiologii w rozważanym wskazaniu.

W wariantach podstawowym analizy przyjęto populację docelową na poziomie oszacowań eksperta klinicznego (121 pacjentów w pierwszym roku oraz 123 i 125 w kolejnych latach). Natomiast w wariantach skrajnych, tj. minimalnym i maksymalnym, przyjęto wartości oszacowane na podstawie przeglądu publikacji – 74 pacjentów w scenariuszu minimalnym (w pierwszym roku; w kolejnych latach: 75 i 76) oraz 166 w scenariuszu maksymalnym (w pierwszym roku; w latach kolejnych: 169 i 171). Oszacowania populacji docelowej wraz ze źródłami danych podsumowano w tabeli poniżej.

### Źródła:

- [1] Słomkowski M, Węzłowe postaci chłoniaków złośliwych nieziarniczych u osób dorosłych, Borgis – Postępy Nauk Medycznych 3-4/2003, s. 61-70.
- [2] Oszacowanie liczebności chorych na chłoniaka grudkowego kwalifikujących się do leczenia indukcyjnego, potwierdzone przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie Hematologii Prof. Dr. Prof. N. prof. W. Jędrzejczaka; korespondencja elektroniczna (dane otrzymane 11.03.2011).
- [3] Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://85.128.14.124/krn/>
- [4] Polska Grupa Badawcza Chłoniaków, <http://www.plrg.coi.pl/>
- [5] Badanie kwestionariuszowe przeprowadzone przez autorów analizy

Szacowania liczebności populacji docelowej według wskazania chłoniak grudkowy z różnych dostępnych źródeł przedstawia tabela poniżej.

**Tab. 54. Zestawienie oszacowań liczebności populacji docelowej według wskazania chłoniak grudkowy z różnych dostępnych źródeł.**

Grupa chorych	Ekspert kliniczny prof. Dr prof. N. prof. Wiesław W. Jędrzejczak	Przegląd publikacji oraz źródeł internetowych	
	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Liczba chorych z rozpoznaniem chłoniakiem	(nie obliczane)	5 500* [1]	7 500* [1]
Odsetek, jaki stanowią chorzy z chłoniakiem grudkowym wśród wszystkich pacjentów z chłoniakiem	6% * [2] [3] [4]	4% * [4]	6% [2]
Liczba pacjentów z chłoniakiem grudkowym	360	220 <sup>1</sup>	450
Liczba pacjentów zakwalifikowanych do strategii <i>watch&amp;wait</i> (w skali roku)	120	73 <sup>2</sup>	150 <sup>2</sup>
Liczba pacjentów włączonych do badań klinicznych (w skali roku)	80	24 <sup>3</sup>	80 <sup>3</sup>
Maksymalna liczba chorych kwalifikujących się do badania indukcyjnego (w skali roku)	160 <sup>4</sup>	98 <sup>4</sup>	220 <sup>4</sup>
Odsetek pacjentów w III-IV stopniu zaawansowania klinicznego, spośród chorych z rozpoznaniem nieziarniczym chłoniakiem złośliwym	75,6% * [5]		
Liczba chorych w III-IV stopniu zaawansowania klinicznego (populacja docelowa)	121 <sup>5</sup> (w kolejnych latach: 123, 125)**	74 <sup>5</sup> (w kolejnych latach: 75, 76)**	166 <sup>5</sup> (w kolejnych latach: 169, 171)**

\* wartości zaczerpnięte z podanych źródeł;

<sup>1</sup> – obliczone na podstawie wartości odsetka, jaki stanowią chorzy z chłoniakiem wśród wszystkich pacjentów;

<sup>2</sup> – obliczone według reguły: liczba pacjentów z chłoniakiem grudkowym × 1/3 (odsetek, jaki stanowią pacjenci zakwalifikowani do strategii *watch&wait* wśród wszystkich pacjentów z chłoniakiem, w opinii eksperta);

<sup>3</sup> – obliczone według reguły: liczba pacjentów z chłoniakiem grudkowym × 1/3 (odsetek, jaki stanowią pacjenci zakwalifikowani do strategii *watch&wait* wśród wszystkich pacjentów z chłoniakiem niewłączonych do badań klinicznych, w opinii eksperta);

<sup>4</sup> – obliczone według reguły: liczba pacjentów z chłoniakiem grudkowym minus pacjenci zakwalifikowani do strategii *watch&wait* minus pacjenci włączeni do badań klinicznych;

<sup>5</sup> – obliczone według reguły: maksymalna liczba chorych kwalifikujących się do badania indukcyjnego × odsetek pacjentów w III-IV stopniu zaawansowania klinicznego, spośród chorych z rozpoznaniem nieziarniczym chłoniakiem złośliwym;

\*\* wzrost zachorowalności o 1,5% (średnia arytmetyczna na podstawie KRN).

## Koszty

Analiza kosztów została przeprowadzona w ramach analizy ekonomicznej. W analizie wpływu na system opieki zdrowotnej założono identyczne koszty jednostkowe oraz zużycie zasobów. Ponadto, liczby pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych oszacowano na podstawie Modelu Markowa zastosowanego w analizie ekonomicznej (odsetki pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych

wyliczono na podstawie prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w Modelu Markowa obliczonymi na potrzeby analizy ekonomicznej).

### 6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM.

Źródło: AW-27

### 6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

#### 6.3.3.1. Informacje z raportu

#### Analiza podstawowa

Wyniki analizy wpływu na budżet producenta w analizie podstawowej przedstawia poniższa tabela.

**Tab. 55. Całkowite oraz inkrementalne koszty realizacji wariantu podstawowego w ramach I linii leczenia chorych na chłoniaka grudekowego w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego.**

Rok	Koszty roczne w scenariuszu istniejącym	Koszty roczne w scenariuszu alternatywnym	Koszt inkrementalny (zł)
1	██████████	██████████	██████████
2	██████████	██████████	██████████
3	██████████	██████████	██████████

#### Analiza wrażliwości i scenariuszy skrajnych

W ramach analizy wrażliwości zbadano następujące warianty:

- liczebność populacji docelowej: przyjęcie maksymalnej oraz minimalnej liczebności według wskazań chłoniak nieziarniczy grudekowy (74 pacjentów w scenariuszu minimalnym (w pierwszym roku, w kolejnych latach: 75 i 76) oraz 166 w scenariuszu maksymalnym (w pierwszym roku, w latach kolejnych: 169 i 171));
- koszty podania substancji (wchodzących w skład stosowanego schematu: R-CVP, CVP, R-CHOP, CHOP): przyjęcie wartości minimalnej oraz maksymalnej według wyników badania kwestionariuszowego (tabela poniżej);
- odsetek pacjentów poddanych leczeniu schematami R-CVP (CVP) i R-CHOP (CHOP): odsetek oszacowany został na podstawie opinii ekspertów klinicznych (tabela poniżej);
- dawka rytuksymabu: w analizie przyjęto (arbitralnie) zmniejszoną dawkę o 10%.

Ponadto, przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (dla maksymalnej populacji). Tabela poniżej przedstawia założenia analizy wrażliwości i analizy scenariuszy skrajnych.

**Tab. 56. Założenia analizy wrażliwości i analizy scenariuszy skrajnych**



Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Wartość w analizie scenariuszy skrajnych
Koszty podania	R-CVP, R-CHOP: [redacted]  CVP, CHOP: [redacted] (badanie kwestionariuszowe)	R-CVP, R-CHOP: minimum: [redacted] maksimum: [redacted]  CVP i CHOP: minimum: [redacted] maksimum: [redacted] (badanie kwestionariuszowe)	Wariant minimalny: R-CVP, R-CHOP: [redacted] CVP i CHOP: [redacted]  Wariant maksymalny: R-CVP, R-CHOP: [redacted] CVP i CHOP: [redacted]
Odsetek pacjentów poddanych leczeniu schematami R-CVP w scenariuszu istniejącym (odpowiednio CVP w scenariuszu alternatywnym) i R-CHOP w scenariuszu istniejącym (odpowiednio CHOP w scenariuszu alternatywnym)	88% dla R-CVP (i CVP) i 12% dla R-CHOP (i CHOP)  (badanie kwestionariuszowe)	100% dla R-CVP (i CVP) i 0% dla CHOP (i CHOP)  55% dla R-CVP (i CVP) i 45% dla CHOP (i CHOP)  (badanie kwestionariuszowe)	Zgodnie z analizą podstawową

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości

Tab. 57. Wyniki analizy wrażliwości w postaci kosztów inkrementalnych w przypadku realizacji scenariusza alternatywnego zamiast scenariusza istniejącego w ramach I linii leczenia chorych na chłoniaka grudekowego w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego.

Parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wyniki analizy podstawowej	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczebność populacji docelowej	74, 75, 76;	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczebność populacji docelowej	166, 169, 171	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania	R-CVP, R-CHOP: [redacted] zł	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Rok 1	Rok 2	Rok 3
	CVP i CHOP: ██████████			
Koszty podania	R-CVP, R-CHOP: ██████████ CVP i CHOP: ██████████	██████████	██████████	██████████
Odsetek pacjentów, poddanych leczeniu schematami R-CVP i R-CHOP	100% dla R-CVP (i CVP) 0% dla CHOP (i CHOP)	██████████	██████████	██████████
Odsetek pacjentów, poddanych leczeniu schematami R-CVP i R-CHOP	55% dla R-CVP (i CVP) 45% dla CHOP (i CHOP)	██████████	██████████	██████████
Dawka rytuksymabu	-10%	██████████	██████████	██████████

Poniższa tabela przedstawia wyniki (koszty inkrementalne dla kolejnych lat horyzontu czasowego) analizy wariantów skrajnych dla kosztów leczenia chorych na chłoniaka grudkowego.

Tab. 58. Wyniki analizy wariantów skrajnych w postaci kosztów inkrementalnych w przypadku realizacji scenariusza alternatywnego zamiast scenariusza istniejącego w ramach I linii leczenia chorych na chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego.

Parametr	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wyniki analizy podstawowej	██████████	██████████	██████████
Wariant minimalny	██	██	██
Wariant maksymalny	██████████	██████████	██████████

*Wariant dodatkowy – brak finansowania rytuksymabu w I linii leczenia chorych na chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego*

Poniżej przedstawiono wyniki obliczeń, w których w wariacie alternatywnym założono usunięcie finansowania terapii rytuksymabem w ramach I linii leczenia chorych na chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego. Obliczenia te oparto na założeniach analizy podstawowej.

**Tab. 59. Całkowite oraz inkrementalne koszty realizacji porównywanych scenariuszy według założeń wariantu dodatkowego w ramach I linii leczenia chorych na chłoniaka grudekowego w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego.**

Rok	Koszty roczne w scenariuszu istniejącym	Koszty roczne w scenariuszu alternatywnym	Oszczędność inkrementalna
1	██████████	██████████	██████████
2	██████████	██████████	██████████
3	██████████	██████████	██████████

Autorzy obok oszacowania skutków finansowych związanych z utrzymaniem scenariusza istniejącego obliczyli globalne skutki zdrowotne związane z dalszym stosowaniem schematów R-CVP i R-CHOP. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 60. Całkowite oraz inkrementalne efekty realizacji porównywanych scenariuszy według założeń wariantu dodatkowego w ramach I linii leczenia chorych na chłoniaka grudekowego w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego.**

Rok	Roczne efekty zdrowotne w scenariuszu alternatywnym	Roczne efekty zdrowotne w scenariuszu istniejącym	Inkrementalny efekt zdrowotny
<b>Miesiące życia ogółem (LY)</b>			
1	████	████	████
2	████████	████████	████
3	████████	████████	████
<b>Miesiące życia bez progresji choroby (LY)</b>			
1	████	████	████
2	████████	████████	████
3	████████	████████	████
<b>Miesiące życia skorygowane o jakość (QALY)</b>			
1	████	████	████
2	████████	████████	████
3	████████	████████	████

**Komentarz analityka AOTM:** Uwzględniając przejściową wycenę rytuksymabu (1,1010 pkt. zamiast 1,0595 pkt. za mg.) zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 59/2011/DGL z dnia 10 października 2011 roku, które obowiązywać miało od dnia 1 stycznia 2012 r. koszty refundacji rytuksymabu wynosiły:

**Tab. 61. Całkowite oraz inkrementalne koszty realizacji porównywanych scenariuszy według założeń wariantu dodatkowego w ramach I linii leczenia chorych na chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego – przejściowa wycena rytuksymabu**

Rok	Oszczędność inkrementalna (aktualna wycena rytuksymabu)	Oszczędność inkrementalna (analiza wnioskodawcy)
1	██████████	██████████
2	██████████	██████████
3	██████████	██████████

Źródło: obliczenia na podstawie arkusza kalkulacyjnego dostarczonego przez wnioskodawcę (zmiana ceny jednostkowej rytuksymabu)

#### 6.3.3.2. Informacje z innych źródeł

Nie odnaleziono żadnych innych informacji istotnych dla analizy wpływu na budżet decyzji o utrzymaniu obecnego sposobu finansowania rytuksymabu.

#### 6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Według autorów analizy dostarczonej do AOTM, „przeprowadzona analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie rytuksymabu w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu zaawansowania klinicznego, wcześniej nieleczonych, w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego wiąże się z oszczędnościami ze strony płatnika publicznego, w odniesieniu do kosztów generowanych przez scenariusz, w którym rytuksymab jest finansowany w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Po szerokim przeanalizowaniu problemu stwierdzono, że kontynuacja finansowania ze środków publicznych terapii z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera® (w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego we wskazaniu chłoniak grudkowy) nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi oraz nie stwarza konieczności dokonywania zmian w prawie/przepisach.

Nie zidentyfikowano również aspektów ingerencji w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Na skutek założeń przyjętych w niniejszej analizie nie jest faworyzowana żadna grupa pacjentów. Istnieje obecnie równy dostęp do analizowanych schematów terapeutycznych przy jednakowych potrzebach dla wszystkich chorych zakwalifikowanych do leczenia w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (chorzy z potwierdzonym chłoniakiem grudkowym nieziarniczym w III-IV stopniu zaawansowania klinicznego, wcześniej nieleczeni).

Beneficjentem wydają się być również rodziny chorych, dla których opóźnienie progresji choroby wiąże się ze zmniejszeniem obciążeń związanych z koniecznością opieki nad chorym.

Stosowanie rytuksymabu (MabThera®) w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych” stwarza możliwość uzyskania korzyści zdrowotnych dla osób o największych potrzebach zdrowotnych (chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania), dla których schematy leczenia bez rytuksymabu przynoszą znacząco mniejsze korzyści terapeutyczne. Ze względu na niską zapadalność na tę chorobę w Polsce, istnieje duża korzyść dla wąskiej

grupy pacjentów. Kontynuacja Terapeutycznego Programu Zdrowotnego dla rytuksymabu jest więc uzasadniona.

Oceniana interwencja spełnia kryteria świadczenia gwarantowanego, przedstawione w najnowszej Ustawie z dnia 25 czerwca 2009 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach:

- wpływa na poprawę zdrowia obywateli poprzez poprawę jakości życia przy uwzględnieniu priorytetów zdrowotnych oraz wskaźników zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określonych na podstawie aktualnej wiedzy medycznej,
- zmniejsza skutki następstw choroby i stanu zdrowia, prowadzących do przedwczesnego zgonu pacjenta, zmniejszenia jakości życia pacjenta,
- cechuje ją wyższą skuteczność kliniczna w odniesieniu do innych produktów leczniczych stosowanych w terapii nieziarniczych chłoniaków grudkowych (tj. chemioterapii CVP i CHOP).

Rozważana w niniejszym opracowaniu technologia nie powoduje problemów społecznych, w istotny sposób wpływa na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, nie zagraża niezakończonym postępowaniem przez poszczególnych chorych, ani nie powoduje stygmatyzacji pacjentów. Interwencja nie wywołuje również lęku wśród chorych, ani nie powoduje dylematów moralnych oraz nie stwarza problemów dotyczących płci i problemów rodzinnych.

Stosowanie immunochemioterapii z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera®, podobnie jak każda metoda leczenia, wymaga informowania pacjentów oraz uzyskania od nich zgody na rozpoczęcie leczenia, natomiast nie nakłada konieczności zapewniania chorym dodatkowej poufności postępowania.

W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o kontynuacji finansowaniu produktu rytuksymab w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia nie zidentyfikowano przeciwników decyzji.”

Źródło: AW-4

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny

„Przeprowadzona analiza farmakoekonomiczna wykazała, że oceniana interwencja spełnia kryteria świadczenia gwarantowanego przedstawione w Ustawie z dnia 25 czerwca 2009 r.:

- wpływa na poprawę zdrowia obywateli przy uwzględnieniu wskaźników zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określonych na podstawie aktualnej wiedzy medycznej (poprawia jakość życia oraz wydłuża czas trwania remisji),
- cechuje ją oparta na wiarygodnych dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa w odniesieniu do porównywalnej technologii medycznej (istniejąca praktyka kliniczna lub technologia potencjalnie mogąca zastąpić ocenianą interwencję),
- w ramach niniejszej analizy określono akceptowalny w warunkach polskich stosunek kosztów z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w przypadku zastosowania produktu Mabthera® w leczeniu chorych na chłoniaka grudekowego w odniesieniu do braku leczenia z zastosowaniem tego produktu (odniesienie do prognozy opłacalności w warunkach polskich).

[...]

Przeprowadzona analiza farmakoekonomiczna wykazała, że zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią jest opcją opłacalną z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne.”

Źródło: AW-3

### 7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

	Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	Technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych
<p>█<sup>^</sup> (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)</p>	<p>Rytuksymab jest pierwszym lekiem od bardzo wielu lat, którego wprowadzenie dokonało rewolucji w leczeniu chłoniaków z komórek B powodując znaczące wydłużenie przeżycia. Inne leki od czasu wprowadzenia skojarzenia CHOP z 1974 roku zwiększyły częstość remisji, ale nie wpływały na przeżycie. Poza tym, jest to lek o stosunkowo niewielkiej toksyczności i o innym profilu tej toksyczności iż leki cytostatyczne.</p>	<p>Nie znam powodów do stosowania tego leku w CD84 – obwodowy i skórny chłoniak z komórek T. Lek u tych chorych bywa użyteczny tylko podczas zwalczania powikłań autoimmunizacyjnych, a z jego dostępnością w chorobach autoimmunizacyjnych jest bardzo duży problem.</p>
<p>█<sup>^</sup> (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)</p>	<p>- dodanie rytuksymabu do programów leczenia systemowego spowodowało poprawę wszystkich parametrów skuteczności leczenia (zwiększenie częstości odpowiedzi, spadek częstości progresji w trakcie leczenia, wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, wydłużenie czasu trwania remisji, wydłużenie czasu do następnego leczenia, wydłużenie czasu przeżycia całkowitego) w licznych badaniach randomizowanych III fazy i potwierdzone w wyniku przeprowadzonych metaanaliz w przypadkach chłoniaków grudekowych, rozlanych z dużych komórek B i innych chłoniaków z komórek B (CD20+), w tym także przewlekłej białaczki limfocytowej/chłoniaka z małych limfocytów B, - powszechne wdrożenie immunochemioterapii z</p>	<p>Nie ma takich argumentów z punktu widzenia wiedzy medycznej.</p>

	<p>zastosowaniem rytuksymabu do leczenia chłoniaków B-komórkowych na świecie spowodowało spadek śmiertelności z powodu chłoniaków i wydłużenie przeżycia 5-letniego dające się wykazać w epidemiologicznych badaniach populacyjnych i rejestrowych,</p> <p>- korzyści terapeutyczne wynikające z dodania rytuksymabu do leczenia systemowego chłoniaków zostały osiągnięte bez istotnego klinicznie lub znamiennego statystycznie wzrostu powikłań leczenia w skali populacyjnej.</p>	
	<p>Leczenie rytuksymabem skojarzonym z chemioterapią jest obecnie optymalne jeśli chodzi o czas przeżycia chorych w porównaniu z samą chemioterapią.</p>	<p>Ponieważ ten rodzaj leczenia skojarzonego (rytuksymab plus chemioterapia) w obecnym czasie ma przewagę nad różnymi rodzajami leczenia chemioterapeutycznego, dlatego nie ma dla niego alternatywy</p>
	<p>Badania o dużej sile dowodowej wskazujące na wydłużenie czasu do progresji – PFS / czasu trwania remisji oraz na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia – OS przy stosowaniu Rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (1,2,4,6). Zwraca się jednak uwagę na statystycznie częstsze występowanie infekcji i związane z tym zagrożenia.</p>	-
<p>(w odniesieniu do leczenia indukcyjnego w skojarzeniu z chemioterapią w I linii, podtrzymującego o po I i co najmniej II liniach leczenia indukcyjnego)</p>	<p>(...) Najistotniejsze wskaźniki skuteczności danej technologii uzasadniają jej finansowanie ze środków publicznych to jej wpływ na długość przeżycia całkowitego (OS) oraz wolnego od progresji (PFS). Dotychczas opublikowane badania III fazy: chemioterapia (CVP, CHOP, MCP, CHVP) versus chemioterapia w skojarzeniu z rytuksymabem PROF. (...) wykazały, że rytuksymab skojarzony z chemioterapią wydłuża istotnie zarówno OS jak i PFS w porównaniu z sama chemioterapią (...)</p>	<p>Nie wie o takich przyczyn.</p>
	<p>Chłoniaki grudkowe: Zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (leczenie I linii i wznowy chłoniaka grudkowego) bądź w monoterapii (leczenie podtrzymujące w I linii i leczenie podtrzymujące we wznowach choroby) są standardem postępowania według wytycznych ESMO, NCCN. Dotyczy to również wskazania nieujętego w opisie, jakim jest leczenie chorych na chłoniaka grudkowego schematem rytuksymab plus chemioterapia we wznowie procesu. Należy tu podkreślić, że bez dodania tego wskazania, leczenie podtrzymujące we wznowie procesu, rekomendowane jako wskazanie rejestracyjne, traci sens. Podkreślić należy, że leczenie w tym wskazaniu było finansowane w ramach programu lekowego z rituximabem od początku jego istnienia, więc jego wykreślenie będzie jednoznacznie uznane za obniżenie standardu opieki medycznej.</p>	<p>Nie dotyczy</p>

^ ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: AW-8

### 7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### **Problem decyzyjny**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie **usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji** w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego **leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab)** na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych otrzymano pismem dnia 05.01.2010. W toku dalszej korespondencji ustalono, że na posiedzeniu Rady Konsultacyjnej zaprezentowane zostaną wszystkie raporty dotyczące stosowania rytuksymabu w leczeniu dwóch typów chłoniaków nieziarniczych – grudkowych i rozlanych – tak aby możliwe było uzyskanie stanowiska Rady w odniesieniu do jednego świadczenia opieki zdrowotnej: Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie chłoniaków złośliwych”, który to program obejmuje leczenie rytuksymabem pacjentów cierpiących na chłoniaki grudkowe i rozlane. **Niniejszy raport dotyczy zatem leczenia wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią.** Raport ten został opracowany na podstawie kompletu analiz dostarczonego przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego „Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP lub CVP) w terapii chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III/IV stopniu zaawansowania, wcześniej nieleczonych”.

Stosowanie rytuksymabu w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią jest zgodne z aktualną Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Zgodnie z klasyfikacją ICD10 Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia (stan na listopad 2011r.), chłoniaki nieziarnicze grudkowe mają przyporządkowany kod **C82**. Jest możliwe też, że pewna liczba chorych jest przydzielana do kodu **C85** – inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych.

Zgodnie z korespondencją z NFZ, **leczenie rytuksymabem większości pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze grudkowe zachodzi w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”**, natomiast lek finansowany jest także w pojedynczych przypadkach w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

W ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” mogą być leczeni pacjenci zgodnie z kodem C82, u których występuje potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, a w przypadku zastosowania monoterapii – oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznova po chemioterapii. Jak wynika ze schematu dawkowania zawartego w w/w programie, rytuksymab w leczeniu chłoniaków grudkowych podawany może być na kilku etapach choroby, w tym w ramach terapii indukcyjnej: „u świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni – 8 podań”.

#### **Problem zdrowotny**

**Chłoniaki nieziarnicze (NHL)** to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. takich jak skóra bądź żołądek. Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarniczych może być powolny, agresywny oraz bardzo agresywny. Chorzy na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, nazywane także indolentnymi, cechuje długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat), natomiast w chłoniakach agresywnych lub bardzo agresywnych czas przeżycia jest zdecydowanie krótszy (miesiące lub tygodnie).



Klasyfikacja nieziarniczych nowotworów układu chłonnego wg WHO (wersja z 2008r.) przyjmuje za podstawę diagnostyczną kryteria histologiczne, immunohistochemiczne, cytogenetyczne, molekularne i obraz kliniczny choroby. Uwzględnia także stopień dojrzałości komórki dającej początek rozrostowi nowotworowemu. W związku z tym klasyfikacja ta wskazuje na następujące kategorie chłoniaków nieziarniczych:

I. nowotwory z komórek B

I-1. Nowotwór komórki prekursorowej linii B

I-2. Nowotwory dojrzałych komórek linii B, w tym **chłoniak grudkowy** i chłoniak rozlany wielkokomórkowy linii B

II. nowotwory z komórek linii T i NK

**Chłoniak grudkowy** (FL, *follicular lymphoma*) klasyfikowany wg ICD-10 jako C82 – chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarniczych (INHL, *indolent non-Hodgkin's lymphoma*). Występuje najczęściej u osób dorosłych w średnim wieku – mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 59 lat. Definicja patomorfologiczna określa FL jako nowotwór składający się z dużych transformowanych komórek linii B (centrocytów i centroblastów), których naciek przypomina swym układem grudki chłonne. W zależności od proporcji pomiędzy liczbą centrocytów i centroblastów oraz od typu nacieku chłoniaka, wyróżniamy poszczególne stopnie patomorfologiczne zmian.

Według danych KRN w latach od 2005 do 2009 rocznie w Polsce rejestrowano średnio od ok. 220 do 300 przypadków zachorowań na chłoniaka grudkowego zgodnie z kodem C82. Ponadto, według raportu sporządzonego na podstawie danych Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLGR) w okresie 01.01.2007 – 30.06.2007 roku rozpoznano 2 078 przypadków chłoniaków. Chłoniaka grudkowego rozpoznano w 90 przypadkach, co stanowiło około 4,3% wszystkich rozpoznanych w tym okresie chłoniaków.

Zapisy TPZ wskazują, że rytuksymab w leczeniu chłoniaków grudkowych może być podawany na kilku etapach choroby (patrz pkt 2 niniejszego raportu), jednakże na podstawie danych liczbowych z DGL NFZ nie można wywnioskować, ilu pacjentów cierpiących na chłoniaka grudkowego zgodnie z kodem C82 otrzymało lek w ramach I linii leczenia, a zatem tej, która rozpatrywana jest w niniejszym raporcie.

### Analiza kliniczna

W toku przeglądu rekomendacji klinicznych stwierdzono, że w leczeniu rozpatrywanej populacji najczęściej stosowane i polecane są skojarzenia rytuksymabu ze schematem chemioterapii o składzie: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (CHOP) oraz cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon (CVP). W analizie przekazanej przez podmiot odpowiedzialny przedstawiono:

- jedno randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią CVP (grupa R-CVP) z brakiem leczenia rytuksymabem, czyli samą chemioterapią (grupa CVP): **badanie M39021** (Marcus et. al.),

- jedno randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią CHOP (grupa R-CHOP) z brakiem leczenia rytuksymabem, czyli samą chemioterapią (grupa CHOP): **badanie GLSG'00** (Hiddemann/Buske et. al.).

**Oba w/w badania były badaniami rejestracyjnymi.** Uczestniczyli w nich pacjenci powyżej 18 roku życia z udokumentowaną diagnozą nieziarniczego chłoniaka grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, potwierdzoną za pomocą biopsji. Choroba była symptomatyczna i wymagała leczenia, a pacjenci nie byli wcześniej leczeni. Populacje pacjentów w badaniach cechowały się relatywnie wysoką reprezentatywnością w odniesieniu do chorych na nieziarniczego chłoniaka grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania wcześniej nieleczonych.

Przy ocenie wyników obu badań należy mieć na uwadze pewne ich ograniczenia, m.in.:

- niewielka liczba badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną R-CVP vs CVP oraz R-CHOP vs CHOP,

- wpływ na wyniki kontynuacji badania porównującego R-CHOP z CHOP miało wprowadzenie leczenia podtrzymującego, ponieważ u części pacjentów zastosowano leczenie interferonem  $\alpha$  lub przeprowadzono transplantację komórek krwiotwórczych, część pacjentów poddano wyłącznie obserwacji; na wyniki

kontynuacji badania porównującego R-CVP vs CVP wpływ miało leczenie podtrzymujące rytuksymabem lub brak leczenia,

- wszystkie zawarte w analizie badania kliniczne różniły się między sobą celem oraz metodyką,
- analizowane punkty końcowe były podobnie zdefiniowane w badaniach, podobnie jak definicje odpowiedzi na leczenie, jednak nie były one identyczne, a dodatkowe różnice w metodzie przeprowadzenia badań sprawiają, że wyciąganie ogólnych wniosków powinno być ostrożne.
- wszystkie badania włączone do niniejszej analizy były niezaślepiene. Mogło mieć to istotny wpływ na wyniki badań w przypadku, gdy określone parametry efektywności klinicznej zależały od subiektywnej oceny badacza lub pacjenta,
- w odniesieniu do przeżycia całkowitego wnioskowanie o skuteczności rytuksymabu powinno być bardzo ostrożne nie tylko ze względu na zastosowanie leczenia podtrzymującego po terapii pierwszoliniowej przewidzianej w badaniach, ale również ze względu na nawrotowy charakter chłoniaków grudekowych, a zatem konieczność wdrażania kolejnych linii leczenia. Nie bez znaczenia jest także fakt, że okres obserwacji pacjentów po zakończeniu badań jest ograniczony i nie przekracza na dzień opracowywania niniejszej analizy 5 lat w sytuacji, gdy przebieg naturalny choroby wskazuje na 8-10 letnie średnie przeżycie.

**W badaniu M39021 porównującym R-CVP vs CVP** uzyskano następujące **wyniki dotyczące skuteczności** (przedstawiono dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych):

- oszacowania OS przy kolejnych interwałach obserwacji dały wynik istotny statystycznie dopiero po 4 roku leczenia na korzyść grupy R-CVP ( $p=0,029$ ).
- po 30 miesiącach obserwacji w grupie R-CVP stwierdzono istotnie statystycznie większe CR, CRu, CR+CRu, PR oraz ORR w porównaniu do grupy CVP ( $p<0,001$  dla wszystkich parametrów oprócz CR+CRu, gdzie  $p<0,05$ ). W grupie R-CVP było również istotnie mniej osób z progresją choroby w porównaniu do grupy CVP ( $p<0,001$ ). Warto zauważyć, że w grupie R-CVP występowało istotnie mniej stabilizacji choroby niż w grupie CVP (7% vs 21%,  $p<0,001$ ). Po 53 miesiącach obserwacji nadal obserwowano istotnie więcej CR oraz CRu i ORR niż w grupie CVP ( $p<0,0001$ ).
- mediana czasu do niepowodzenia leczenia (TTF) uległa istotnemu wydłużeniu w grupie R-CVP i wyniosła 27 miesięcy w porównaniu do grupy CVP, w której wyniosła 7 miesięcy w przypadku 30 i 53 miesięcy obserwacji ( $p<0,0001$ ).
- czas do progresji choroby (TTP, uwzględniono pacjentów, u których wystąpiło jedno z następujących zdarzeń: progresja choroby, nawrót choroby lub zgon): w ciągu 30 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w grupie CVP niekorzystnych zdarzeń doświadczyło ogółem 72%, a w grupie R-CVP 48% chorych (RR=0,66, 95% CI: 0,54-0,79,  $p<0,0001$ ). Parametr NNT wyniósł 4 (95% CI: 3-7). W grupie CVP znacząco częściej występowały nawroty choroby w porównaniu do grupy R-CVP (RR=0,69, 95% CI: 0,54-0,89,  $p=0,004$ ). Parametr NNT wyniósł 6 (95% CI: 4-18). W obu grupach nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w częstości występowania progresji choroby (RR=0,63, 95% CI: 0,35-1,13,  $p=0,16$ ) oraz zgonów (RR=0,20, 95% CI: 0,02-1,66,  $p=0,21$ ). Mediana TTP po 53 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w grupie R-CVP wyniosła 34 miesiące (95% CI: 25-37), a w grupie CVP 15 miesięcy (95% CI: 12-18), wynik był istotny statystycznie ( $p<0,0001$ ).
- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (RD) oszacowana po upływie 30 i 53 miesięcy od rozpoczęcia leczenia uległa istotnemu wydłużeniu w grupie R-CVP i wyniosła 35-38 miesięcy w porównaniu do grupy CVP, w której wyniosła 14 miesięcy w obu badanych okresach czasu ( $p<0,0001$ ). Hazard względny (HR) oszacowany po 53 miesiącach od leczenia wyniósł 0,48 (95% CI: 0,36-0,62).
- mediana czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS) uległa istotnemu wydłużeniu w grupie R-CVP w porównaniu do grupy CVP. W okresie 30 i 53 miesięcy od rozpoczęcia leczenia nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od choroby w grupie R-CVP. W grupie CVP mediana czasu wolnego od choroby w obu analizowanych okresach czasu wyniosła 21 miesięcy.
- czas do następnego leczenia chłoniaka (TNLT) lub śmierci chorego: po upływie 30 miesięcy od rozpoczęcia leczenia 114 pacjentów z grupy CVP rozpoczęło drugą linię terapii, podczas gdy w grupie R-CVP tylko 63 pacjentów wymagało rozpoczęcia leczenia II linii ( $p<0,05$ ). Ryzyko względne (RR) wyniosło 0,54 (95% CI: 0,44-0,67). Parametr NNT wyniósł 3 (95% CI: 2-5). W okresie 53 miesięcy od rozpoczęcia

leczenia mediana czasu do następnego leczenia chłoniaka (TNLT) lub zgonu chorego uległa istotnemu wydłużeniu ( $p < 0,0001$ ) w grupie leczonej rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią (R-CVP) i wyniosła 49 miesięcy, w porównaniu do grupy kontrolnej, w której wyniosła 12 miesięcy.

- jakość życia: pacjenci z grupy R-CVP uzyskali średnio o 8,33 miesiąca dłuższy czas przeżycia o dobrej jakości, bez objawów choroby oraz toksycznych następstw leczenia (Q-TWiST) w porównaniu do chorych z grupy CVP ( $p < 0,001$ ). Średni czas przeżycia całkowitego (OS) oszacowano w oparciu o dane zebrane w ciągu 53 miesięcy od rozpoczęcia badania. Okres obserwacji ograniczono do 67 miesiąca od momentu rozpoczęcia badania. Średni czas trwania toksycznych następstw leczenia oszacowano bez żadnych ograniczeń.

W odniesieniu do parametrów ORR, TTF i TTP na podstawie raportu oceniającego *Scientific Discussion, EMEA 2005* można wywnioskować, że ich analiza dokonana przez badaczy różniła się w pewnym stopniu od analizy przeprowadzonej przez zespół weryfikujący *Critical Event Committee (CEC)* – badacze wykazywali wyższe wyniki dla w/w parametrów zarówno w grupie R-CVP jak i CVP niż zespół *CEC*. Ostatecznie jednak zarówno badacze jak i zespół weryfikujący w swoich szacowaniach uzyskiwali istotność statystyczną w ORR, TTF i TTP na korzyść grupy R-CVP.

**W badaniu GLSG'00 porównującym R-CHOP vs CHOP** uzyskano następujące **wyniki dotyczące skuteczności** (przedstawiono dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych):

- przeżycie całkowite (OS): ryzyko zgonu było podobne w obu grupach podczas terapii i wyniosło 1,00 (95% CI: 0,98-1,02,  $p > 0,05$ ). Wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść grupy leczonej immunochemioterapią w odniesieniu do odsetka przeżycia całkowitego w 3 roku od rozpoczęcia leczenia (RR=0,32, 95% CI: 0,13-0,81,  $p=0,016$ ). W żadnej z grup nie osiągnięto mediany czasu przeżycia całkowitego w ciągu 3 lat obserwacji, parametr NNT wyniósł 17 (95% CI: 10-78).

- odpowiedź na leczenie: po 18 miesiącach obserwacji ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie był istotnie wyższy w grupie R-CHOP (96%) w porównaniu do grupy CHOP (90%) (RR=0,41, 95% CI: 0,19-0,89,  $p=0,011$ ). Parametr NNT wyniósł 18 (95% CI: 9-110). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy obu badanymi grupami w odsetkach całkowitych odpowiedzi (CR) i częściowych (PR). Odsetek pacjentów, u których stwierdzono mniejszą odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby (SD) wyniósł 5% w grupie CHOP oraz 2% w grupie R-CHOP. Ryzyko braku stabilizacji choroby wyniosło 1,04 (95% CI: 1-1,08), a obserwowane różnice między grupą R-CHOP i grupą CHOP nie były istotne statystycznie ( $p=0,081$ ). Odsetek pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby podczas terapii (PD) wyniósł 3% w grupie CHOP oraz 1% w grupie R-CHOP. Ryzyko progresji choroby podczas terapii było podobne w przypadku grupy CHOP i grupy R-CHOP i wyniosło 0,26 (95% CI: 0,06-1,25,  $p=0,14$ ). Obserwowane różnice między grupą R-CHOP i grupą CHOP nie były istotne statystycznie ( $p=0,14$ ).

- czas do niepowodzenia leczenia (TTF): po 18 miesiącach obserwacji zastosowanie R-CHOP istotnie zmniejszyło ryzyko niepowodzenia leczenia ( $p < 0,001$ ) w porównaniu do CHOP. Ryzyko względne (RR) wyniosło 0,42 (95% CI: 0,28-0,63). Parametr NNT wyniósł 5 (95% CI: 4-11).

- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DR): stwierdzono całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie w przypadku 144/185 (77,9%) pacjentów w grupie CHOP oraz u 194/214 (90,7%) chorych w grupie R-CHOP po upływie 18 miesięcy obserwacji (mediana). Zatem immunochemioterapia R-CHOP istotnie zmniejszyła ryzyko nawrotu lub progresji choroby w porównaniu do samej chemioterapii CHOP po upływie 18 miesięcy ( $p=0,001$ ).

**W badaniu M39021 porównującym R-CVP vs CVP** uzyskano następujące **wyniki dotyczące bezpieczeństwa**: przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 95% chorych otrzymujących samą chemioterapię CVP oraz 97% pacjentów leczonych R-CVP (RR=1,02(95%CI:0,97-1,07),  $p > 0,05$ ). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach były: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, neurologiczne, ogólne zaburzenia oraz reakcje związane z podaniem leków. Najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, występującymi częściej w grupie otrzymującej rytuksymab były: zmęczenie, neutropenia oraz bóle pleców. U 9% pacjentów wystąpiła reakcja związana z infuzją rytuksymabu w stopniu 3 lub 4 nasilenia. Ryzyko wystąpienia AE w ciągu 24 godzin od infuzji w grupie R-CVP było istotnie większe (RR=1,39, 95%CI:1,16-1,67), ( $p=0,0004$ ) niż w grupie CVP i NNH=5 (95%CI:3-11) przy

obserwacji 30 miesięcznej. Neutropenia (3-4 stopień) występowała częściej u pacjentów leczonych immunochemioterapią (24%), niż w przypadku pacjentów otrzymujących samą chemioterapię (14%) (RR=1,74, 95% CI:1,08-2,80), (p=0,02) i NNH=10 (95% CI:5-61) przy obserwacji 30 miesięcznej. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w odniesieniu do częstości infekcji oraz prawdopodobieństwa wystąpienia sepsy u pacjentów z neutropenią.

**W badaniu GLSG'00 porównującym R-CHOP vs CHOP** uzyskano następujące **wyniki dotyczące bezpieczeństwa**: niehematologiczne AE występowały z podobną częstością w obu grupach i zwykle były o niskim lub umiarkowanym nasileniu. Najczęściej występowały nudności, wymioty oraz wyłyśnienie (bez istotnych różnic pomiędzy grupami). Jedynie ryzyko wystąpienia alergii (stopnie nasilenia 1-4) było wyższe w grupie R-CHOP (OR=7,31(95% CI: ,69-19,84,p=0,01)) i NNH=14 (95% CI:5-16) w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy. W przypadku arytmii serca w 3-4 stopniu nasilenia, ryzyko jej wystąpienia było wyższe w grupie R-CHOP w porównaniu do chorych z grupy CHOP i wyniosło 6,91 (95% CI: 0,96-48), ale różnica była na granicy istotności statystycznej (p=0,05). Reakcje związane z infuzją rytuksymabu obserwowano w przypadku 7% cykli podczas pierwszej infuzji. Hematologiczne działania niepożądane spowodowane leczeniem obejmowały głównie mielosupresję. Granulocytopenia w stopniach 3-4 występowała częściej w grupie leczonej immunochemioterapią w porównaniu do pacjentów leczonych chemioterapią (p=0,01) i NNH=11(95% CI: 5-384) w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy. Granulocytopenia we wszystkich stopniach nasilenia (1-4) również występowała częściej w grupie leczonej immunochemioterapią w porównaniu do pacjentów leczonych samą chemioterapią (p=0,036) i NNH=12(95% CI: 6-100) w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy. Powyższe różnice nie miały istotnego znaczenia klinicznego, ponieważ infekcje z gorączką nieznanego pochodzenia występowały podobnie często w obu analizowanych grupach.

W wyniku przeprowadzenia własnego przeszukiwania baz medycznych analitycy AOTM zidentyfikowali dodatkowe dwa randomizowane, prospektywne, otwarte i wielośrodkowe badania III fazy badania kliniczne oceniające zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią w rozpatrywanym wskazaniu (przedstawiono dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych):

- badanie **OSHO-39** oceniające zastosowanie połączenia rytuksymabu ze schematem mitoksantron, chlorambucyl i prednizon (**R-MCP**) w porównaniu z samych schematem chemioterapii (**MCP**). U wszystkich chorych, u których osiągnięto CR lub PR, stosowano leczenie podtrzymujące INF-alfa-2a, rozpoczynano je w ciągu 4 do 8 tygodni po zakończeniu leczenia i podawano do progresji choroby. Populacja badana obejmowała łącznie 201 chorych: 96 w grupie MCP i 105 w grupie R-MCP. Po 47 miesiącach obserwacji stosowanie rytuksymabu w połączeniu ze schematem MCP wykazało zwiększenie OS, ORR oraz mediany PFS, EFS, DR i TNT w porównaniu do samego schematu MCP, przy czym różnice we wszystkich parametrach były istotne statystycznie. Ponadto, wyniki badania wskazują, że podanie R-MCP znacząco wydłuża 4-letni PFS oraz medianę czasu do progresji choroby lub śmierci u pacjentów ze średnim (p=0,0016) oraz wysokim (p=0,0011) ryzykiem choroby wg wskaźnika FLIPI. W ciągu 47 miesięcy obserwacji zdarzenia niepożądane były zgłaszane częściej w grupie R-MCP niż w grupie MCP (u odpowiednio 99% i 86% chorych). Najczęstsze powikłania związane były z krwią oraz szpikiem kostnym. U 72% chorych w grupie R-MCP i 58% chorych w grupie MCP wystąpiła leukopenia w stopniu 3 lub 4. Zakażenia w stopniu 3 lub 4 stwierdzono u 8% chorych w grupie MCP i 7% w grupie R-MCP. Nie zgłoszono żadnego wtórnego zespołu mielodysplastycznego czy ostrej białaczki szpikowej.

- badanie **FL2000** oceniające zastosowanie połączenia rytuksymabu ze schematem chemioterapii cyklofosamid, doksorubicyna, etopozyd, prednizon + IFN-alfa2b (**R-CHVP-IFN**) w porównaniu z samych schematem chemioterapii + IFN-alfa2b (**CHVP-IFN**). Populacja badana obejmowała łącznie 358 chorych: 183 w grupie CHVP-INF i 175 w grupie R-CHVP-INF. Po 42 miesiącach obserwacji stosowanie rytuksymabu w połączeniu ze schematem CHVP-INF wykazało zwiększenie OS w porównaniu z CHVP-INF, przy czym różnica była istotna statystycznie. Jednakże po 5 latach różnice w całkowitym przeżyciu między obydwoma grupami nie były istotne statystycznie. W przypadku ORR i EFS stwierdzano ich zwiększenie w grupie R-CHVP-INF w porównaniu do grupy bez rytuksymabu i różnice były istotne statystycznie po 3,5 roku i 5 latach obserwacji. W odniesieniu do pacjentów, u których osiągnięto CR, CRU lub PR po 18 miesiącach leczenia (po zakończeniu całego leczenia), w grupie R-CHVP-INF odnotowano więcej osób z 4-letnią długością odpowiedzi. Ponadto, wyniki badania wskazują, że po 42 miesiącach

obserwacji podanie R-CHVP-INF znacząco wydłuża EFS u pacjentów z niskim do średniego ( $p=0,0019$ ) oraz wysokim ( $p=0,0005$ ) ryzykiem choroby wg wskaźnika FLIPI. Istotną korzyść odnotowano także w podgrupie pacjentów z CR/CRu ( $p=0,002$ ). Obserwowano bardzo mało zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu w każdym ramieniu badania. Często stwierdzano toksyczność w 3 lub większym stopniu nasilenia w zakresie poziomu neutrofilii w obu grupach w fazie indukcyjnej, ale bez związku z poważnymi infekcjami. W czasie fazy konsolidacyjnej spadek ilości neutrofilii obserwowano częściej w grupie CHVP-INF niż R-CHVP-INF.

**Badania OSHO-39 oraz FL2000, tak jak badania M39021 oraz GLSG'00, były badaniami rejestracyjnymi.** Wszystkie wskazują na skuteczność rytuksymabu w leczeniu skojarzonym z chemioterapią pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze grudkowe w III-IV stopniu zaawansowania, wcześniej nieleczonych.

### Analiza ekonomiczna

Producent przedstawił analizę kosztów użyteczności oraz kosztów efektywności (opartą na modelu Markowa z 26 letnim horyzontem czasowym). Otrzymano następujące wyniki:

- dla porównania schematu R-CHOP vs. CHOP koszt zyskanego roku życia wynosi ██████ zł./LYG, zaś koszt zyskanego roku życia skorygowanego jakością – ██████ zł./QALY;
- dla porównania schematu R-CVP vs. CVP koszt zyskanego roku życia wynosi ██████ zł./LYG, zaś koszt zyskanego roku życia skorygowanego jakością – ██████ zł./QALY.

Analiza wrażliwości wykazała, że spośród testowanych wartości największy wpływ na wyniki ma długość horyzontu czasowego analizy. Skrócenie horyzontu do 10 lat zwiększyło ICUR do wartości ██████ zł./QALY (w przypadku porównania R-CHOP vs. CHOP) oraz do ██████ zł./QALY (R-CVP vs. CVP). Wpływ na wartość parametru ICUR miało również przyjęcie alternatywnych krzywych ekstrapolujących krzywe Kaplana–Meiera z badania klinicznego: ██████ zł./QALY dla krzywej Weibulla oraz ██████ zł./QALY dla krzywej wykładniczej (R-CHOP vs. CHOP) oraz ██████ zł./QALY dla krzywej Weibulla oraz ██████ zł./QALY dla krzywej wykładniczej (R-CVP vs. CVP). W przypadku pozostałych testowanych zmian wartości parametrów wyniki analizy wahały się od ██████ do ██████ zł./QALY (C-CHOP vs. CHOP) oraz ██████ do ██████ zł./QALY (R-CVP vs. CVP).

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykazano, że średnia wartość inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność wyniosła ██████ zł./QALY oraz ██████ zł./QALY, odpowiednio dla porównań R-CVP vs CVP oraz R-CHOP vs CHOP. Przedziały, w których zawierało się 95% wartości ICUR w przeprowadzonych symulacjach (95% CI) wyniosły (████████) oraz (████████), odpowiednio dla porównań R-CVP vs CVP oraz R-CHOP vs CHOP. Analiza krzywej akceptacji opłacalności terapii dla oceny obu schematów leczenia wynika, że przy obecnym progu opłacalności, wynoszącym około **106 tys. zł** za dodatkową jednostkę efektu, jest bardzo prawdopodobne (prawdopodobieństwo przekraczające 95%), że schematy z zastosowaniem rytuksymabu (R-CVP i R-CHOP) są opłacalną opcją w stosunku do chemioterapii CVP i CHOP.

**Komentarz analityka:** zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami określonymi w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) podstawą szacowania prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest PKB na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817). Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w ust. 2 i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009 (Monitor Polski Nr 99, poz. 1003) ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 33 181 PLN. Wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 3 x 33 181 PLN, tj.

**99 543 zł/QALY**, do czasu ogłoszenia szacunków wartości PKB per capita w latach 2008-2010 w kolejnym Obwieszczeniu.

### **Analiza wpływu na budżet**

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiona przez producenta wykazała, że:

- koszt realizacji scenariusza istniejącego, zakładającego finansowanie rytuksymabu w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego w kolejnych trzech latach horyzontu czasowego, wyniósł odpowiednio: ██████ zł, ██████ zł oraz ██████ zł;

- koszt realizacji scenariusza alternatywnego, zakładającego finansowanie rytuksymabu w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów we wskazaniu chłoniaki grudkowe, w kolejnych trzech latach horyzontu czasowego wyniósł odpowiednio ██████ zł, ██████ zł oraz ██████ zł.

Różnica pomiędzy porównywanymi scenariuszami w kolejnych latach wynosi odpowiednio: ██████ zł, ██████ zł oraz ██████ zł i jest spowodowana rozbieżnością w kosztach podania leczenia pomiędzy finansowaniem rytuksymabu w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych oraz w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

W wariantcie alternatywnym analizy założono usunięcie finansowania terapii rytuksymabem w ramach I linii leczenia chorych na chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego. Wykazano, że koszty roczne w scenariuszu alternatywnym są niższe od kosztów rocznych w scenariuszu istniejącym (refundacja rytuksymabu w ramach TPZ) o ██████ zł. w 1 roku, ██████ zł. w 2 roku oraz ██████ zł. w 3 roku.

## 8. Piśmiennictwo

1. Aksoy S., Dizdar O., Hayran M., Harputluoglu H. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma* 2009; 50: 357-365.
2. Boye J., Elter T., Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Annals of Oncology* 2003; 14: 520-535.
3. Buske C., Hoster E., Dreyling M., Frostpointer R., Kneba M., et al. Rituximab in combination with CHOP in patients with follicular lymphoma: analysis of treatment outcome of 552 patients treated in a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG) after a follow up of 58 months. *Blood* 2008; 112: Abstract 2599. ASH Annual Meeting Abstracts.
4. Buske C., Hoster E., Dreyling M., Frostpointer R., Kneba M., et al. Rituximab overcomes sex as a strong adverse prognostic factor for treatment outcome in patients with follicular lymphoma: analysis of patients treated with rituximab/CHOP or CHOP in randomized trials of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2009; 114: Abstract 3706. ASH Annual Meeting Abstracts.
5. Buske C., Hoster E., Dreyling M., Hasford J., Unterhalt M., et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 2006; 108: 1504-1508.
6. Buske C., Kneba M., Lengfelder E., Pfreundschuh M., Ludwig W.D., et al. Front-line combined immunotherapy (R-CHOP) significantly improves the time to treatment failure and overall survival in elderly patients with advanced stage follicular lymphoma – results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006; 108: Abstract 482. ASH Annual Meeting Abstracts.
7. Cheung M.C., Haynes A.E., Meyer R.M., Stevens A., Imrie K.R. Rituximab in lymphoma: A systematic review and consensus practice guideline from Cancer Care Ontario. *Cancer treatment reviews* 2007; 33: 161-176.
8. Cohen Y., Solal-Celigny P., Polliac A. Rituximab therapy for follicular lymphoma: a comprehensive review of its efficacy as primary treatment, treatment for relapsed disease, re-treatment and maintenance. *Haematologica* 2003; 88: 811-823.
9. Foussard C. Update of the FL2000 randomized trial combining rituximab to CHVP-interferon in follicular lymphoma (FL) patients. Abstract No. 7508. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings*. 24:424.
10. Gao G., Liang X., Jiang J., Zhou X., Huang R., et al. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncologica* 2010; 49: 3-12.
11. Ghilmini M. Adding rituximab to cyclophosphamide, vincristine and prednisone increases time to treatment failure or progression in people with untreated stage III/IV follicular lymphoma. *Cancer treatment reviews* 2005; 31: 644-647.
12. Herold M. Wydłużenie przeżycia chorych na zaawansowanego chłoniaka grudkowego po zastosowaniu chemioterapii pierwszej linii (mitoksantron, chlorambucyl i prednizolon) z dodatkiem rytuksymabu z następnym leczeniem podtrzymującym interferonem: badanie East German Study Group Hematology and Oncology. *J Clin Oncol* 25:1986–1992, przedruk polski
13. Herold M. Addition of Rituximab to First-Line MCP (Mitoxantrone, Chlorambucil, Prednisolone) Chemotherapy Prolongs Survival in Advanced Follicular Lymphoma - 4 Year Follow-Up Results of a Phase III Trial of the East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO#39), Abstract 483, *Blood* 108:147
14. Herold M. Sustained survival advantage after a median follow-up of 5 years for immuno-chemotherapy (r-mcp) versus chemotherapy alone (mcp) in advanced follicular lymphoma - update of the osho#39 trial. *Reference Haematologica* 2005; Abstract No. 60, *Annals of Oncology* 16 Suppl. 5:51-52.
15. Herold M. Rituximab plus mitoxantrone, chlorambucil, prednisolon (r-mcp) is superior to mcp alone in advanced indolent and follicular lymphoma – results of a phase iii study (osho39). 2005 icml abstract 060

16. Hidemann W., Kneba M., Dreyling M., Schmitz N., Lengfelder E., et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725-3732.
17. Jędrzejczak WW. Omówienie klasyfikacji WHO nowotworów układów krwiotwórczego i limfoidalnego. Polska Unia Onkologii, Warszawa 2009.
18. Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2009 rok. Polska Unia Onkologii, Warszawa 2009.
19. Marcus M., Imrie K., Belch A., Cunningham D., Flores E., et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105: 1417-1423.
20. Marcus M., Imrie K., Solal-Celigny P., Catalano J.V., Dmoszyńska A., et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 4579-4586.
21. Marcus R., Aultman R., Jost F. A quality-adjusted survival analysis (Q-TWiST) of rituximab plus CVP v CVP alone in first-line treatment of advanced follicular non-Hodgkin's lymphoma. *British Journal of Cancer* 2010; 102: 19-22.
22. Marcus R.E., Solal-Celigny P., Imrie K., Catalano J.V., Dmoszyńska A., et al. MabThera (rituximab) plus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (CVP) improves survival in previously untreated patients with advanced follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Blood* 2006; 108: Abstract 481. ASH Annual Meeting Abstracts.
23. Mohrbacher A. B cell non-Hodgkin's lymphoma: rituximab safety data. *Arthritis Research & Therapy*. 2005; 7 (Suppl. 3): S19-S25.
24. Nagai, H. Y.. Remission induction therapy containing rituximab markedly improved the outcome of untreated mature B cell lymphoma. *British Journal of Haematology* 143:672-680.
25. Olin R.L., Kanetsky P.A., Ten Have T.R., Nasta D.S, Schuster S.J., et al. Determinants of the optimal first-line treatment for follicular lymphoma: a decision analysis. *American Journal of Hematology* 2010; 85: 255-260.
26. Orina J.N., Flowers C.R. Determining the benefits of rituximab + chemotherapy for patients with untreated follicular lymphoma: a comprehensive meta-analysis. *Blood* 2006; 108: Abstract 3330. ASH Annual Meeting Abstracts.
27. Salles G. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. 2008 112: 4824-4831
28. Salles G. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: final analysis of the GELA-GOELAMS FL2000 study with a 5-year follow-up. Abstract 792: 49th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, Georgia, Dec 8-11 2007
29. Salles G. Rituximab added to alfaINF+CHVP improves the outcome of follicular lymphoma patients with a high tumor burden: first analysis of the GELA-GOELAMS FL2000 randomized trial in 359 patients. Abstract: 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, California, 4-7 December 2004. Abstract No. 160
30. Schultz H., Bohlius J.F., Skoetz N., Trelle S., Kober T., et al. Chemotherapy plus rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 4: 1-71.
31. Schultz H., Bohlius J.F., Trelle S., Skoetz N., Reiser M., et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99: 706-714.
32. Siddhartha G., Vijay P. R-CHOP versus R-CVP In the treatment of follicular lymphoma: meta-analysis and critical appraisal of current literature. *Journal of Hematology & Oncology* 2009; 2: 14-20.
33. Solal-Celigny P. Safety of rituximab maintenance therapy In follicular lymphoma. *Leukemia Research*. 2006; 30 (S1): S16-S21.



34. Solal-Celigny P., Imrie K., Belch A., Robinson K.S., Cunningham D., et al. MabThera (rituximab) plus CVP chemotherapy for first-line treatment of stage III-IV follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): confirmed efficacy with longer follow-up. Blood 2005; 106: Abstract 350. ASH Annual Meeting Abstracts.
35. Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
36. Turturro F. Up-date on front-line therapy for follicular lymphoma: chemo-immunotherapy with rituximab and survival. Expert Review of Anticancer Therapy 2007; 7: 959-965.
37. EMEA Scientific Discussion 2005: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000165/WC500025817.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000165/WC500025817.pdf)
38. EPAR 2008: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000165/WC500025824.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000165/WC500025824.pdf)
39. EPAR 2010: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000165/WC500099489.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000165/WC500099489.pdf)
40. Lanini S., Molloy AC., Fine PE. et al. Risk of infection in patients with lymphoma receiving rituximab: Systematic review and meta-analysis. BMC Medicine 2011 9 Article Number 36.

## 9. Załączniki

- AW-1. Analiza problemu decyzyjnego
- AW-2. Analiza efektywności klinicznej MabThera
- AW-3. Analiza ekonomiczna MabThera
- AW-4. Analiza wpływu na budżet MabThera
- AW-5. Korespondencja z Ministerstwem Zdrowia
- AW-6. Korespondencja z NFZ
- AW-7. Korespondencja z Roche
- AW-8. Stanowiska eksperckie
- AW-9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mabthera
- AW-10. rekomendacja kliniczna NCCN 2011
- AW-11. rekomendacja kliniczna ESMO 2010
- AW-12. rekomendacja kliniczna PUO 2009
- AW-13. rekomendacja kliniczna AHS 2009
- AW-14. rekomendacja kliniczna Prescrire 2007
- AW-15. rekomendacja kliniczna KFSHRC 2007
- AW-16. rekomendacja kliniczna ISH 2005
- AW-17. rekomendacja finansowa CADTH 2010
- AW-18. rekomendacja finansowa NICE 2009
- AW-19. rekomendacja finansowa HAS 2008
- AW-20. rekomendacja finansowa SMC 2008
- AW-21. rekomendacja finansowa PBAC 2006
- AW-22. rekomendacja finansowa NICE 2006
- AW-23. rekomendacja finansowa CCO 2006
- AW-24. rekomendacja finansowa SMC 2004
- AW-25. Charakterystyka pacjentów
- AW-26. Komunikaty bezpieczeństwa
- AW-27. Zgodność z wytycznymi
- AW-28. Publikacje
- AW-29. Scientific Discussion EMEA 2005
- AW-30. EPAR 2008
- AW-31. EPAR 2010
- AW-32. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych AOTM