



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Leczenie chłoniaków nieziarniczych
zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84
przy wykorzystaniu produktu leczniczego
MabThera (rytuksymab)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0450

Warszawa, czerwiec 2012

W przygotowaniu raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM: [REDAKTOWANO] oraz [REDAKTOWANO], a także pracownik Działu Metodologii, Informacji Naukowej i Szkoleń Wydziału Biura Obsługi Rady Konsultacyjnej – [REDAKTOWANO] – w zakresie opracowania strategii wyszukiwania dowodów naukowym w bazach medycznych oraz pozyskiwania pełnych tekstów publikacji.

W toku prac występowało o opinię w sprawie zastosowania rytuksymabu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu C84 do następujących ekspertów klinicznych:

[REDAKTOWANO]

Otrzymano opinie od ekspertów, których dane są pogrubione. [REDAKTOWANO] zadeklarował konflikt interesów. [REDAKTOWANO] zadeklarował brak konfliktu interesów.

Dodatkowo, w raporcie wykorzystano opinie:

[REDAKTOWANO]

odnoszące się do wszystkich chłoniaków nieziarniczych, w tym chłoniaków z komórek T/zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84, a uzyskane w ramach wcześniej prowadzonej oceny zastosowania rytuksymabu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych.

[REDAKTOWANO] oraz [REDAKTOWANO] zadeklarowali konflikt interesów. [REDAKTOWANO] oraz [REDAKTOWANO] zadeklarowali brak konfliktu interesów.

Dodatkowo, zwrócono się o zajęcie stanowiska do [REDAKTOWANO]. Opinię otrzymano wyłącznie drogą elektroniczną, bez Deklaracji Konflikty Interesów ani Oświadczenia o Braku Konflikty Interesów.

Po zapoznaniu się z przedstawionymi konfliktami interesów, decyzją Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych wszystkie otrzymane opinie zostały dopuszczone do procesu oceny przedmiotowego świadczenia, w tym opinia [REDAKTOWANO].

Zastosowane skróty:

| | |
|---------------|--|
| b/d | brak danych |
| CDSR | ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> |
| CHOP | Schemat chemioterapii: cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon |
| CR | ang. <i>complete response/remission</i> – całkowita odpowiedź na leczenie/całkowita remisja |
| DLBCL | ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> - chłoniak rozlany z dużych komórek B |
| EPAR | ang. <i>European Public Assessment Report</i> |
| HIV | ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> - ludzki wirus niedoboru odporności |
| IPI | ang. <i>International Prognostic Index</i> - Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny |
| MCL | ang. <i>mantle cell lymphoma</i> - chłoniak z komórek płaszczka |
| n/d | nie dotyczy |
| NHL | ang. <i>Non-Hodgkin's Lymphoma</i> - chłoniak nieziarniczy |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> |
| NOS | ang. <i>not otherwise specified</i> - nieokreślony |
| OUN | Ośrodkowy układ nerwowy |
| PBL | Przewlekła białaczka limfatyczna, chłoniak plazmablastyczny (ang. <i>plasmablastic lymphoma</i>) |
| PML | ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i> - postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa |
| PRES | ang. <i>Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome</i> - zespół odwracalnej tylnej encefalopatii |
| R-CHOP | Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią CHOP |
| R±CHOP | CHOP lub R-CHOP |
| R-FCM | Schemat chemioterapii: rytuksymab + fludarabina + cyklofosfamid + mitoksantron |
| R±FCM | FCM lub R-FCM |
| RPLS | ang. <i>Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome</i> - zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii |
| WHO | ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia |

Spis treści

| | | |
|----------|--|----|
| 1. | Podstawowe informacje o wniosku | 6 |
| 2. | Problem decyzyjny | 8 |
| 2.1. | Problem zdrowotny | 9 |
| 2.1.1. | Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia wg ekspertów klinicznych | 17 |
| 2.2. | Opis świadczenia opieki zdrowotnej | 18 |
| 2.2.1. | Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych | 18 |
| 2.2.1. | Opis świadczeń alternatywnych | 18 |
| 2.2.2. | Liczebność populacji wnioskowanej | 19 |
| 2.3. | Interwencje wnioskowane i komparatory | 19 |
| 2.3.1. | Interwencje | 19 |
| 2.3.1.1. | Zagadnienia rejestracyjne | 21 |
| 2.3.1.2. | Wskazania, których dotyczy ocena | 21 |
| 2.3.1.3. | Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie wg ekspertów klinicznych | 21 |
| 2.3.1.4. | Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą | 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 | 22 |
| 2.3.2.2. | Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić ocenianą interwencję wg ekspertów klinicznych | 23 |
| 2.3.2.3. | Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych | 23 |
| 2.3.2.4. | Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych | 23 |
| 2.3.2.5. | Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych | 24 |
| 2.3.2.6. | Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną | 25 |
| 3. | Opinie ekspertów | 28 |
| 4. | Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej | 32 |
| 4.1. | Rekomendacje kliniczne | 32 |
| 4.2. | Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych | 36 |
| 5. | Finansowanie ze środków publicznych | 37 |
| 5.1. | Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 37 |
| 5.2. | Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach | 38 |
| 6. | Wskazanie dowodów naukowych | 39 |
| 6.1. | Analiza kliniczna | 39 |
| 6.1.1. | Metodologia analizy klinicznej | 39 |
| 6.1.2. | Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi | 40 |
| 6.1.3. | Wyniki analizy klinicznej | 40 |
| 6.1.3.1. | Bezpieczeństwo | 41 |

| | |
|---|----|
| 6.2. Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia | 46 |
| 7. Podsumowanie | 47 |
| 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich | 47 |
| 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu | 48 |
| 8. Piśmiennictwo..... | 50 |
| 9. Załączniki | 51 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 2012-03-31, niemniej jednak w toku dalszej korespondencji z MZ termin uległ przesunięciu; termin prezentacji na posiedzeniu Rady Przejrzystości określono na koniec czerwca 2012 r.

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: **zastosowaniu produktu leczniczego MabThera w leczeniu chłoniaków niezianicznych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84**.

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 opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027).

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

- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- podstawowej opieki zdrowotnej
- 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

Komentarz analityka: w związku z wejściem w życie z dniem 01.01.2012 r. ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.), powyższy formularz jest nieaktualny. Jednakże w chwili tworzenia niniejszego raportu stosowna procedura na jego temat była w fazie dostosowania.

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):

b/d

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:

b/d

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku:

b/d

Oceniana technologia medyczna:

MabThera (rytuksymab)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny):

Chłoniaki nieziarnicze zakwalifikowane do kodu ICD-10 C84

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii:

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 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 opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych otrzymano pismem dnia 5 stycznia 2010 r., znak: MZ-PL-460-8365-161/GB/09.

W związku z licznymi niejasnościami związanymi z oceną świadczenia (m.in. znaczna liczba różnych typów chłoniaków zaliczanych do chłoniaków nieziarniczych, a co za tym idzie – kilka kodów ICD-10, różne sposoby finansowania ocenianej technologii), Prezes AOTM zwrócił się do Ministra Zdrowia pismem z dnia 25 listopada 2011 r., znak: AOTM/5035/OT/0761/235/11/ [REDAKTOR] z prośbą o podjęcie decyzji w sprawie zakresu oceny świadczenia oraz o przesunięcie terminu wydania rekomendacji.

W odpowiedzi, pismem znak: MZ-PLA-460-12508-21/GB/11 otrzymanym dnia 1 grudnia 2011 r., Minister Zdrowia wskazał, iż dla poszczególnych wskazań oraz linii terapii należy opracować odrębne raporty, w tym wyznaczył 3-miesięczny termin od dnia otrzymania przedmiotowego pisma na przygotowanie skróconego raportu oceniającego zastosowanie MabThery w leczeniu **chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84**.

W toku dalszej korespondencji (pismo z dnia 12 marca 2012 r., znak: AOTM/1295/OT/073/3/12/ [REDAKTOR] oraz z dnia 30 marca 2012 r., znak: AOTM/1699/OT/073/5/12/ [REDAKTOR]) zwrócono się do Ministra Zdrowia z prośbą o podjęcie decyzji co do celowości oceny rzeczzonego świadczenia ze względu na wynikające z danych udostępnionych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) niewielkie wartości odnośnie liczby pacjentów oraz kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego w związku ze stosowaniem rytuksymabu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu C84. Wskazywano także na wynikający z wstępnego przeszukiwania medycznych baz danych brak randomizowanych i nierandomizowanych, a także obserwacyjnych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania ocenianej technologii w rozpatrywanym wskazaniu.

Jednakże w odpowiedzi, pismem z dnia 10 kwietnia 2012 r., znak: MZ-PL-460-14444-3/GB/12, Minister Zdrowia potwierdził zlecenie.

Raport niniejszy dotyczy zatem zastosowania rytuksymabu w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze zakwalifikowane do kodu ICD-10 C84.

Stosowanie rytuksymabu w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze klasyfikowane do kodu C84 wykracza poza aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego MabThera, która dopuszcza stosowanie rytuksymabu w chłoniakach nieziarniczych grudkowych (C82) i rozlanych (C83, a konkretnie – chłoniak rozlany z dużych komórek B – ang. DLBCL) na wyszczególnionych etapach leczenia, a także w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej oraz reumatoidalnego zapalenia stawów. Rozpatrywane wskazanie jest zatem zastosowaniem *off-label*.

Rytuksymab w leczeniu pacjentów zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 stanowi świadczenie gwarantowane – znajduje się w **katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii** na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U.09.140.1143 z późn. zm.).

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia (http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70, stan na czerwiec 2012 r.), do kodu **C84 – Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T** klasyfikowane są:

C84.0 Ziarniniak grzybiasty

C84.1 Choroba Sezary'ego

- C84.2** Chłoniak strefy T
- C84.3** Chłoniak limfoepitelioidalny
- C84.4** Obwodowy chłoniak z komórek T
- C84.5** Inne i nieokreślone chłoniaki T

Natomiast, zgodnie z edycją Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization, WHO*, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96>, stan na czerwiec 2012 r.), kod **C84 – Mature T/NK-cell lymphomas** obejmuje:

C84.0 Mycosis fungoides

- C84.1** Sézary disease
- C84.4 Peripheral T-cell lymphoma, not classified**
 - Incl.: Lennert's lymphoma
 - Lymphoepithelioid lymphoma
- C84.5 Other mature T/NK-cell lymphomas**
- C84.6 Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive**
 - Incl.: Anaplastic large cell lymphoma, CD30-positive
- C84.7 Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative**
- C84.8 Cutaneous T-cell lymphoma, unspecified**
- C84.9 Mature T/NK-cell lymphoma, unspecified**
 - Incl.: NK/T cell lymphoma NOS

Widoczne są zatem różnice między przytoczonymi klasyfikacjami ICD-10, chociażby w nazwie głównego punktu C84. Ze względu na duże prawdopodobieństwo, że potencjalne doniesienia o skuteczności i bezpieczeństwie rytuksymabu w leczeniu rozpatrywanej grupy chłoniaków opierałyby się na klasyfikacji WHO jako najaktualniejszej i o zasięgu międzynarodowym, w niniejszym raporcie szerszą edycję WHO uznano za wiodącą.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf

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, m.in. w skórze bądź żołądku.

Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarniczych może być powolny, agresywny oraz bardzo agresywny. Chorych na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (indolentne) 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 według WHO przyjmuje za podstawę diagnostyczną kryteria histologiczne, immunohistochemiczne, cytogenetyczne, molekularne oraz 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, kępkę 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 grudkowy i chłoniak rozlany wielkokomórkowy linii B

II. nowotwory z komórek linii T i NK

Do określenia stopnia zaawansowania chłoniaków nieziarniczych powszechnie używa się klasyfikacji Ann Arbor, która przypisuje chłoniakowi stopień I-IV i typ A lub B (tab. 1 poniżej).

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/IIIE | Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIE) |
| 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 | |

Na decyzje terapeutyczne wpływ ma również stwierdzenie występowania czynników rokowniczych przed rozpoczęciem leczenia (tab. 2.).

Tab. 2. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI, *international prognostic index*) w chłoniakach

| Grupa chorych | 0 punktów | 1 punkt |
|---|-----------|---------------|
| Wszyscy chorzy | | |
| Wiek | <60 lat | >60 lat |
| Okres kliniczny według skali Ann Arbor | 1 lub 2 | 3 lub 4 |
| Liczba miejsc pozawęzłowych | <1 | >2 |
| Stan ogólny chorego według skali ECOG | 0 lub 1 | >2 |
| Stężenie LDH w surowicy | Norma | Powyżej normy |
| Chorzy powyżej 60 roku życia | | |
| Liczba miejsc pozawęzłowych | <1 | >2 |
| Okres kliniczny według skali Ann Arbor | 1 lub 2 | 3 lub 4 |
| Stężenie LDH w surowicy | Norma | Powyżej normy |

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 najwyższych wskaźników spośród wszystkich rodzajów nowotworów. Tendencja ta może się wiązać z udoskonaleniem

technik diagnostycznych i większą wykrywalnością chłoniaków, głównie jednak wpływa na nią wysoka zachorowalność na chłoniaki u młodych mężczyzn z zakażeniem wirusem HIV. Nie bez znaczenia jest także fakt, że chłoniaki mogą rozwijać się u innych osób z zaburzoną odpornością, szczególnie u pacjentów poddawanych długotrwałej immunosupresji, np. 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.

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 poprzyszczepowy)
- leki cytostatyczne i immunologiczne
- związki chemiczne (np.: aromatyczne związki cykliczne, związki ochrony roślin)
- czynniki fizyczne (np.: promieniowanie jonizujące)

W patogenezie istotną rolę odgrywiają 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:

- B-komórkowego – markery pan-B: CD19, CD20, CD22, CD79a
- T-komórkowego - markery pan-T: CD2, CD3, CD7
- komórek NK: CD16, CD56.

W przypadkach wątpliwych badania mogą być uzupełnione oceną immunofenotypową z wykorzystaniem szerszego panelu przeciwciał monoklonalnych, w tym skierowanych przeciwko produktom białkowym onkogenów (BCL-2, BCL-6, cyklina D1) lub białek fuzyjnych powstałych w wyniku translokacji materiału genetycznego, np. NPM-ALK [t(2;5)] lub CLTC-ALK [t(2;17)].

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

NHL powolne – do tej grupy zalicza się: większość chłoniaków B-komórkowych i **niektóre chłoniaki linii T (ziarniniaka grzybiastego, białaczkę prolimfocytową T-komórkową, białaczkę z dużych ziarnistych limfocytów T, przewlekłe choroby limfoproliferacyjne z komórek NK, chłoniaka anaplastycznego T-komórkowego)**. Większość chłoniaków powolnych może ulec histologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, wymagające leczenia jak postaci agresywne.

W 85% przypadków chłoniaków powolnych choroba jest od początku zaawansowana (III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor). W przypadkach, które nie wymagają natychmiastowego rozpoczęcia leczenia, należy wstrzymać się z jego rozpoczęciem do czasu progresji choroby. Wskazaniem do rozpoczęcia terapii może być pojawienie się objawów ogólnych choroby, znaczne powiększenie węzłów chłonnych lub narządów wewnętrznych (wątroby lub śledziony), istotne nacieczenie szpiku oraz klinicznie „złośliwa” lokalizacja chłoniaka (np. w obrębie OUN, pierścienia Waldeyera, przewodu pokarmowego).

Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) lub analogi puryn (fludarabina, kladrybina) stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu. Leczenie składa się z 6-8 cykli, podawanych w odstępach 3 tygodni. Schematów złożonych z analogów puryn należy unikać w terapii pierwszego rzutu w przypadku planowanej kolekcji komórek macierzystych do autologicznego przeszczepienia. W takich przypadkach oraz po stwierdzeniu oporności na wcześniejsze leczenie zaleca się chemioterapię wielolekową wg schematu CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub połączenie analogów puryn z cyklofosfamidem i mitoksantronem.¹ Chociaż remisje chłoniaków nieziarniczych powolnych są częste (>50%), to trwają one krótko – od kilku do kilkunastu miesięcy. W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji choroby stosuje się różne formy immunoterapii. W **chłoniakach B-komórkowych** najczęściej stosowany jest **rytuksymab** – przeciwciało monoklonalne, podawane w połączeniu z terapią pierwszego rzutu, a następnie w monoterapii jako leczenie podtrzymujące remisję choroby.

NHL agresywne – do tej grupy zalicza się chłoniaki B-komórkowe: chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) oraz jego liczne warianty morfologiczne i kliniczne (patrz tab. 3 poniżej).

Tab. 3. Klasyfikacja chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B (WHO 2008).

| Klasyfikacja chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (WHO 2008) | | |
|--|---|---|
| Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B bliżej nieokreślony (DLBCL NOS – diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified) | Powszechne warianty morfologiczne | Centroblastyczny |
| | | Immunoblastyczny |
| | | Anaplastyczny |
| | Rzadsze warianty morfologiczne - podgrupy molekularne | Z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, <i>germinal center B-cell-like</i>) |
| | | Z aktywowanych komórek B (ABC, <i>activated B-cell-like</i>) |
| | Rzadsze warianty morfologiczne - podgrupy immunohistochemiczne | DLBCL z ekspresją CD5 (<i>CD5-positive DLBCL</i>) |
| Z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, <i>germinal center B-cell-like</i>) | | |
| Z komórek nie pochodzących z ośrodków rozmnażania (<i>non-GCB, germinal center B-cell-like</i>) | | |
| Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B, podtypy (diffuse large B-cell lymphoma, subtypes) | Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami | |
| | Pierwotny DLBCL mózgu | |
| | Pierwotny skórny DLBCL kończyn dolnych | |
| | EBV-dodatni DLBCL wieku podeszłego | |

¹ Wytyczne kliniczne oraz inna literatura wskazują na możliwość zastosowania wielu różnych schematów chemioterapii w pierwszej linii leczenia chłoniaków nieziarniczych - poza najpopularniejszymi CVP i CHOP, stosowane są również: - schemat CHVP-IFN α : cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, prednizon+interferon α ; schemat MCP: mitoksantron, chlorambucyl, prednizon; schemat CHOP-Bleo: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon+bleomycyna; schemat CHOP-Bleo-IFN α : cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon+bleomycyna+interferon α ; schemat CNOP: cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon; schemat FCM: fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron; schemat FND: fludarabina, mitoksantron, deksametazon; schemat FC: fludarabina, cyklofosfamid.

| | |
|--|--|
| | Pierwotny chłoniak z dużych komórek B śródpiersia |
| | Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B |
| | DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem |
| | <i>Lymphomatoid granulomatosis</i> |
| | Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B-ALK-dodatni |
| | Chłoniak plazmablastyczny |
| | Chłoniak z dużych komórek B rozwijający się w wieloogniskowej chorobie Castlemana z towarzyszącym zakażeniem HHV-8 |
| | Pierwotny chłoniak wysiękowy |

Cechują się one znaczną chemiowrażliwością. Odsetek uzyskiwanych całkowitych remisji (CR) przekracza 60%, a częstość wyleczeń wynosi 40-50%. U chorych na DLBCL z ≥ 3 obciążającymi czynnikami rokowniczymi, odsetek CR nie przekracza 45%, a 5 lat przeżywa tylko 25% chorych. U chorych dobrze rokujących (<3 obciążające czynniki rokownicze) wyniki leczenia są znacznie lepsze: odsetek CR wynosi >80%, a 5-letnich przeżyć ok. 70%.

Leczenie NHL agresywnych powinno być zastosowane jak najwcześniej, uwzględniać czynniki rokownicze oraz zakładać uzyskanie CR i wyleczenia. Zastosowanie jedynie standardowej chemioterapii u chorych obciążonych małym ryzykiem i uzyskujących CR jest wystarczające, zwłaszcza wobec ryzyka wczesnych i późnych powikłań wysokodawkowanej chemioterapii i radioterapii. Jednak w grupie chorych obciążonych dużym ryzykiem, w której prawdopodobieństwo uzyskania remisji i wyleczenia za pomocą standardowej chemioterapii jest niewielkie, intensyfikacja leczenia poprzez zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych (auto-HCT) jest uzasadnionym, choć nie przez wszystkich akceptowanym sposobem postępowania.

Leczeniem z wyboru agresywnych chłoniaków B-komórkowych (CD20+) o ograniczonym stopniu zaawansowania (I-II wg klasyfikacji z Ann Arbor) jest immunochemioterapia w 2-4 cyklach wg schematu R-CHOP (rytuksymab+CHOP) lub pochodnych, w odstępach 2 (R-CHOP-14) lub 3 (R-CHOP-21) tygodni i uzupełniające napromieniowanie miejsc pierwotnej lokalizacji chłoniaka.

Wyniki leczenia chłoniaków agresywnych o stopniu zaawansowania klinicznego III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor są gorsze. W tych przypadkach standardem jest zastosowanie 6-8 cykli immunochemioterapii wg schematu R-CHOP-14, R-CHOP-21 lub pochodnych. W przypadku obecności nie więcej niż 2 obciążających czynników rokowniczych i uzyskania CR należy rozważyć po zakończeniu chemioterapii uzupełniające napromieniowanie miejsca pierwotnie dużej masy guza (>7-10 cm). U chorych, którzy nie uzyskali CR po chemioterapii lub immunochemioterapii pierwszego rzutu, należy rozważyć napromieniowanie obszarów aktywnej tkanki chłoniakowej pozostałej po leczeniu i/lub zastosowanie chemioterapii alternatywnej. Po wykazaniu chemiowrażliwości i uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi przeciwnowotworowej należy kwalifikować chorego do wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HCT. Zastosowanie intensywnej chemioterapii i auto-HCT należy także rozważyć jako konsolidację leczenia pierwszego rzutu, po którym uzyskano CR, u chorych do 65 rż., mających 3-5 obciążających czynników rokowniczych stwierdzanych na początku choroby. Chorzy, u których nie można przeprowadzić intensywnej chemioterapii ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej.

Spośród chłoniaków z komórek T zaliczyć tu można zespół Sezary’ego oraz skórny chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony. Celem leczenia jest uzyskanie długiego życia z chorobą oraz poprawa jego jakości. Wyleczenie dotyczy tylko pojedynczych przypadków. Leczenie co do zasady przebiega zgodnie z protokołami stosowanymi w przypadku innych chłoniaków agresywnych (monoterapia cytostaticzna za pomocą leków alkilujących lub analogów puryn, chemioterapia wg schematu CHOP).

NHL bardzo agresywne – do tej grupy zalicza się białaczkę B-limfoblastyczną, białaczkę limfoblastyczną T-komórkową oraz chłoniaka Burkitta. Ze względu na znaczną dynamikę procesu nowotworowego należy

jak najszybciej rozpocząć chemioterapię i profilaktykę zmian w OUN. Przed rozpoczęciem właściwego leczenia przeciwnowotworowego należy chorego odpowiednio nawodnić (diureza dobową >2,5l) i podać allopurynol 600-800 mg/d doustnie w celu zapobieżenia zespołowi rozpadu nowotworu. Aby uniknąć wystąpienia tego zespołu wskazana jest także wstępna (kilkudniowa) chemioterapia cytoredukcyjna oparta na kortykoterapii (w przypadku białaczek) lub schemacie CVP/CHOP (chłoniak Burkitta).

We wszystkich podtypach białaczek stosuje się podobną chemioterapię indukującą i konsolidującą. Duża masa guza (>7-10 cm) wymaga ponadto uzupełniającej radioterapii. Dalsze leczenie, w tym auto-HCT, zależy od występowania czynników ryzyka na początku choroby. Leczeniem z wyboru u chorych o złym rokowaniu, po ukończeniu leczenia indukcyjnego i konsolidacji, jest zastosowanie chemioterapii wysokodawkowanej i alo-HCT.

W przypadku chłoniaka Burkitta po nawodnieniu i wstępnej chemioterapii cytoredukcyjnej, u chorych obciążonych małym ryzykiem zaleca się podanie 3 cykli CODOX-M, w odstępach 3 tygodni, zawierających metotreksat w dużej dawce, cyklofosfamid, winkrystynę i doksorubicynę. Chorzy obciążeni dużym ryzykiem powinni otrzymać 2 cykle CODOX-M (cykl 1 i 3), naprzemiennie z 2 cyklami IVAC zawierającymi ifosfamid, etopozyd, cytarabinę (cykl 2 i 4). W każdym przypadku obowiązuje profilaktyka zmian w OUN poprzez dokanałowe podanie metotreksatu.

Źródło:

1. Krzakowski M., Herman K., Jassem J. i in., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r. część II. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2009.
2. Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.

<http://85.128.14.124/krm/>

3. Warzocha K., Kalinka-Warzocha E., Chłoniaki z dojrzałych komórek T i NK, <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>

Zgodnie z treścią korespondencji z Ministrem Zdrowia, tematem dalszych rozważań będą chłoniaki nieziarnicze klasyfikowane do kodu C84.

Ziarniniak grzybiasty (MF) i zespół Sézary’ego (SS) to najczęstsze pierwotne chłoniaki skóry, występujące głównie u ludzi w starszym wieku. Obraz histologiczny skóry chorobowo zmienionej przedstawia rozlane nacieki limfocytów T większych od prawidłowych, wnikających typowo do naskórka, z tworzeniem tzw. mikroropni Pautriera. Przebieg kliniczny cechuje obecność nieswoistych wykwitów skórnych, które w miarę postępu choroby mogą tworzyć bardziej rozległe nacieki i zmiany guzowate, z powstającymi w ich obrębie owrzodzeniami. W obrazie histologicznym zaczynają wówczas dominować limfocyty T o większej atypii komórkowej i większych rozmiarach, które tracą stopniowo zdolność do naciekania struktur skórno-naskórkowych. Klinicznie przejawia się to uogólnieniem procesu chłoniakowego, w tym erythrodermią, powiększeniem węzłów chłonnych, powiększeniem śledziony i wątroby, zajęciem szpiku i krwi obwodowej. Ten okres choroby utożsamiany jest często z SS, którego podstawą rozpoznania jest obecność uogólnionej erythrodermii i powiększenia węzłów chłonnych oraz chłoniakowych nacieków z limfocytów T (zwykle CD4+) w obszarach chorobowo zmienionej skóry oraz we krwi obwodowej i szpiku. SS powstaje jednak znacznie częściej *de novo*, bez poprzedzającej przewlekłej fazy chorobowej typowej dla MF. Komórki chłoniaków cechuje obecność antygenów CD2, CD3, CD5 i w większości przypadków CD4. Koekspresja antygeny CD8 jest rzadka. Kariotyp wykazuje często złożone zaburzenia, bez zmian typowych.

Leczenie: Leczenie wczesnych zmian skórnych w przebiegu ziarniaka grzybiastego i zespołu Sezary’ego polega na zastosowaniu fotochemioterapii światłem ultrafioletowym (UVA, *ultra-violet A*), na którą składa się doustne podawanie metoksypsoralenu z następowym napromienianiem zmian skórnych (PUVA, psoralenułtra-violet A). Dobre wyniki leczenia uzyskuje się ponadto po miejscowym zastosowaniu cytostatyków do użytku zewnętrznego, w tym maści z nitrogranulogenu oraz kortykosteroidów i beksarotenu. W przypadku bardziej zaawansowanych zmian skórnych (nacieki, owrzodzenia, erythrodermia) stosuje się leczenie systemowe, w tym fotoferezę pozaustrojową, interferon α , denileukin difitotks. W

przypadku obecności zmian wielonarządowych leczenie uzupełnia się monoterapią cytostatyczną za pomocą leków alkilujących lub analogów puryn.

Chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony (PTCL) jest najczęstszą postacią T-komórkowych NHL u ludzi dorosłych, stanowiącą ok. 30% wszystkich przypadków. Pod względem morfologicznym jest to bardzo heterogenna grupa chłoniaków, ale o podobnym przebiegu klinicznym. Występują: uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, hepatosplenomegalia, objawy ogólne oraz zajęcie szpiku i często krwi obwodowej. Nierzadkie są lokalizacje pozawęzłowe, obejmujące skórę i kości. W obrazie histologicznym dominuje rozrost naczyń strefy T, a w ich otoczeniu nacieki z małych, średnich i dużych limfocytów T. Charakterystyczną cechą jest obecność dużego odsetka komórek odczynowych, w tym przede wszystkim makrofagów, eozynofili oraz komórek nabłonkowych. Często są ogniska martwicy, zwłaszcza w przypadkach naciekania struktur pozawęzłowych. Komórki chłoniakowe cechuje zmienna ekspresja antygenów T-komórkowych, w tym CD2, CD3, CD5, CD7 i częściej CD4 niż CD8. Do wyjątków należą przypadki CD30+ i niekiedy CD15+, co jest szczególnie istotne w różnicowaniu z anaplastycznym chłoniakiem z dużych komórek i chłoniakiem Hodgkina.

Leczenie: Leczeniem z wyboru PTCL w stopniu zaawansowania choroby I–II Ann Arbor i mniej niż 3 obciążającymi czynnikami rokowniczymi według PIP jest zastosowanie 3–4 cykli CHOP, z następową radioterapią w miejscu pierwotnej lokalizacji chłoniaka (35–40 Gy). Alternatywą jest przedłużona chemioterapia do 6–8 cykli CHOP, bez radioterapii. W PTCL o stopniu zaawansowania III–IV Ann Arbor leczeniem pierwszego rzutu także pozostaje powtarzana co 3 tygodnie chemioterapia według schematu CHOP. W przypadku pozytywnej odpowiedzi na leczenie, ocenianej po pierwszych 3 cyklach, należy kontynuować chemioterapię, stosując powyższe schematy do pełnych 6–8 cykli. W przypadku braku dodatkowych obciążających czynników rokowniczych należy rozważyć zastosowanie jedynie adiuwantowej radioterapii w miejscach o pierwotnie dużej masie guza (>7–10 cm). U chorych, u których nie udało się uzyskać pozytywnych wyników leczenia po pierwszych 3 cyklach chemioterapii pierwszorzutowej, należy zastosować alternatywną chemioterapię. Po wykazaniu chemiowrażliwości kwalifikuje się chorego do wysokodawkowanej chemioterapii wspomagananej auto-HSCT. Podobną strategię terapeutyczną należy rozważyć jako intensyfikację leczenia pierwszej linii u wszystkich chorych poniżej 60 rż., ale mających 3–5 obciążających czynników rokowniczych stwierdzanych na początku leczenia. Ta forma terapii jest także postępowaniem z wyboru u każdego pacjenta z PTCL w przypadku chemiowrażliwego nawrotu choroby.

Anaplastyczny chłoniak z dużych komórek, ALK+ (ALCL, ALK+) występuje głównie przed 30 rż., przebiega z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, zajęciem skóry, kości i tkanek miękkich, płuc i wątroby. Do rzadkości należy zajęcie szpiku i krwi obwodowej. Utkanie chłoniaka tworzą duże, polimorficzne komórki, charakterystyczna jest obecność licznych granulocytów i makrofagów. Komórki chłoniakowe często przypominają komórki Reed i Sternberga oraz komórki Hodgkina. Niekiedy w obrazie histopatologicznym dominują histiocyty. Charakterystyczną cechą komórek ALCL-ALK+ jest obecność antygeny CD30, nierzadko bez antygenów pan-T na ich powierzchni. W większości przypadków charakteryzuje je obecność innych markerów aktywacyjnych limfocytów T, w tym CD25, CD71, CD45 i CD45RO. Komórki chłoniakowe charakteryzuje ponadto obecność antygeny EMA, którego nie ma w przypadku pierwotnie skórno chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. Markerem molekularnym choroby jest translokacja t(2;5). W większości przypadków obecność białka hybrydowego (NPM-ALK lub X-ALK) można wykazać za pomocą przeciwciał anti-ALK.

Anaplastyczny chłoniak z dużych komórek, ALK- (ALCL-ALK-) nie różni się morfologicznie od postaci ALK+, ale występuje zwykle u osób w średnim i starszym wieku oraz cechuje się bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym. Immunofenotypowo komórki wykazują ekspresję antygenów CD30 i brak białka ALK, a u około połowy chorych stwierdza się obecność antygenów pan-T. Nie ma typowych zmian cytogenetycznych i molekularnych.

Ze względu na występowanie przede wszystkim w Azji i Ameryce Środkowej oraz Południowej, chłoniaki anaplastyczne nie będą dalej omawiane.

Epidemiologia

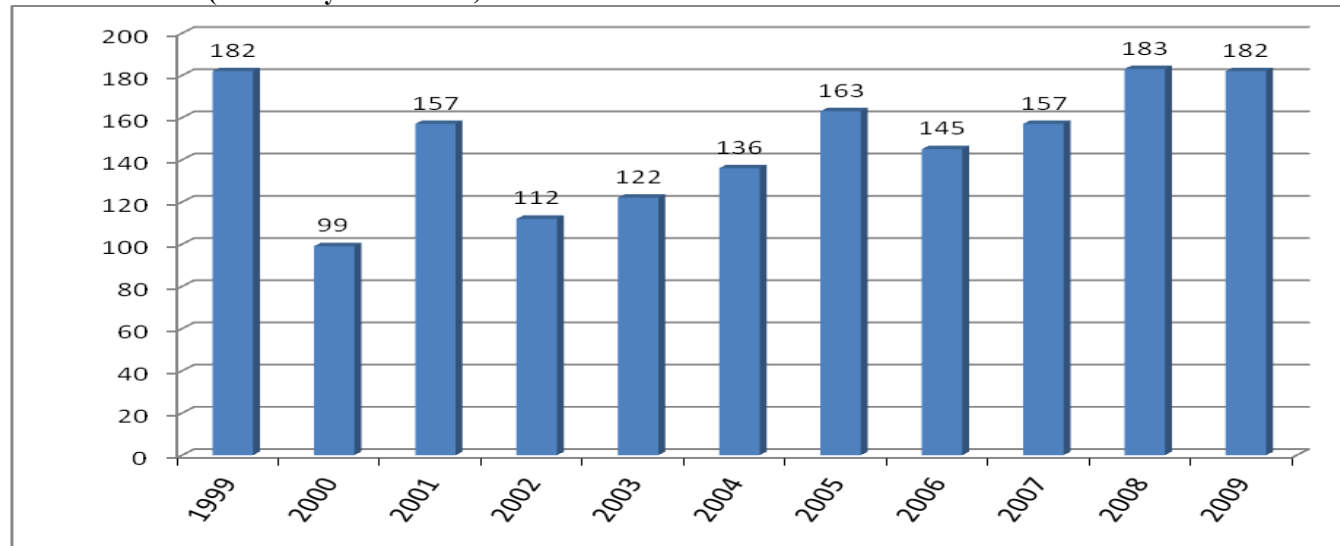
Poniżej przedstawione są dane epidemiologiczne w odniesieniu do chłoniaków nieziarniczych klasyfikowanych do kodu C84 uzyskane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN, stan na czerwiec 2012 r.). Przy interpretacji tych danych należy mieć na uwadze fakt, że wartości prezentowane przez KRN są często niedoszacowane, ponadto w związku ze specyfiką rozpatrywanej choroby (m.in. problemy związane z diagnostyką różnicową), istnieje ryzyko niewłaściwego zakwalifikowania chorego do danego kodu ICD-10.

Roczne liczby zachorowań na chłoniaki nieziarnicze klasyfikowane do kodu **C84** (wszystkie podtypy łącznie) zgodnie z danymi KRN przedstawia tab. 4. oraz wykres 1 poniżej.

Tab. 4. Roczne liczby zachorowań dla rozpoznania C84 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na czerwiec 2012 r.)

| 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 | 105 | 77 | 57 | 42 | 93 | 64 | 72 | 40 | 74 | 48 | 77 | 59 | 101 | 62 | 92 | 53 | 101 | 56 | 119 | 64 | 106 | 76 |
| Łącznie | 182 | | 99 | | 157 | | 112 | | 122 | | 136 | | 163 | | 145 | | 157 | | 183 | | 182 | |
| Wzrost/spadek w stosunku do roku poprzedniego | | | -46% | | 59% | | -29% | | 9% | | 11% | | 20% | | -11% | | 8% | | 17% | | -1% | |
| Średni wzrost liczby zachorowań | 4% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Wykres 1. Liczba zachorowań dla rozpoznania C84 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na styczeń 2012 r.)



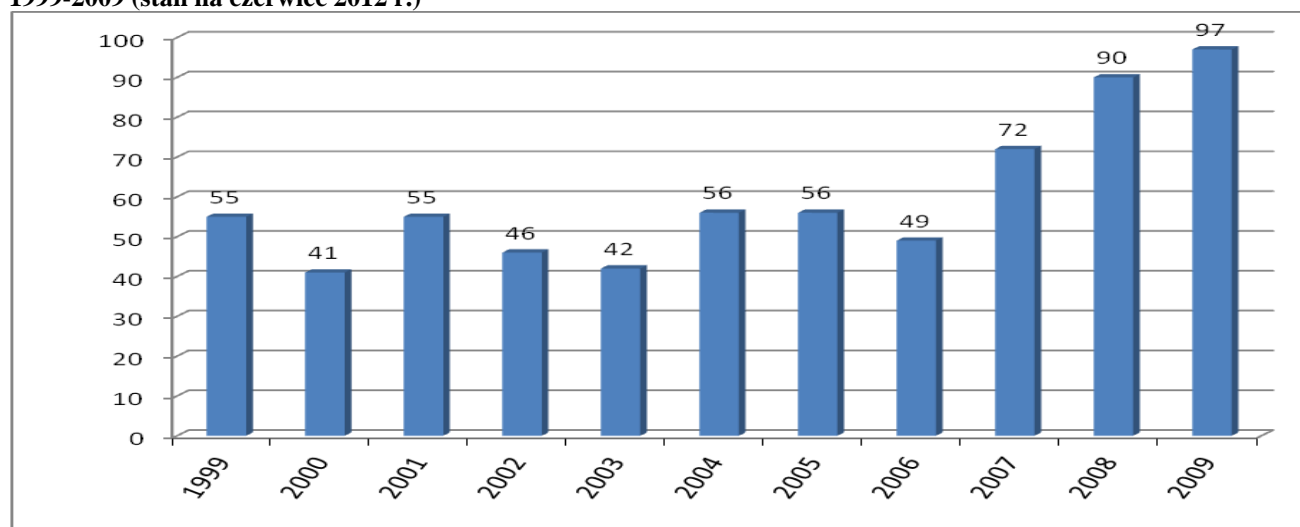
Roczne liczby zgonów na chłoniaki nieziarnicze klasyfikowane do kodu **C84** zgodnie z danymi KRN przedstawia tab. 5. oraz wykres 2 poniżej.

Tab. 5. Roczne liczby zgonów dla rozpoznania C84 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na czerwiec 2012 r.)

| 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 zgonów | 33 | 22 | 23 | 18 | 37 | 18 | 27 | 19 | 22 | 20 | 31 | 25 | 30 | 26 | 26 | 23 | 43 | 29 | 52 | 38 | 55 | 42 |

| | | | | | | | | | | | |
|--|----|------|-----|------|-----|-----|----|------|-----|-----|----|
| Łącznie | 55 | 41 | 55 | 46 | 42 | 56 | 56 | 49 | 72 | 90 | 97 |
| Wzrost/spadek w stosunku do roku poprzedniego | | -25% | 34% | -16% | -9% | 33% | 0% | -13% | 47% | 25% | 8% |
| Średni wzrost liczby zgonów | 8% | | | | | | | | | | |

Wykres 2. Liczba zgonów dla rozpoznania C84 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na czerwiec 2012 r.)



2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia wg ekspertów klinicznych

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

Tab. 6. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia wg ekspertów klinicznych

| | Przedwczesny zgon | Niezdolność do samodzielnej egzystencji w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych | Niezdolność do pracy w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych | Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba | Obniżenie jakości życia |
|--|-------------------|---|--|--|-------------------------|
| | X^ | | | | |
| | X^^ | X^^ | X^^ | X^^ | X^^ |

| | | | | | |
|------------|---|---|---|---|---|
| [REDACTED] | X | X | X | X | X |
|------------|---|---|---|---|---|

*ekspert zgłosił konflikt interesów

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

^^ uzasadnienie: „wszystkie wymienione skutki dotyczą wymienionych jednostek chorobowych”

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Podstawowe informacje na temat substancji leczniczej oraz zagadnienia rejestracyjne dotyczące produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) przedstawione są w pkt 2.3.1. i 2.3.1.1.

2.2.1. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych

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

Tab. 7. Istotność wnioskowanej 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 |
|------------|---|--|--------------------------------------|--|
| [REDACTED] | X [^] | X [^] | X [^] | |
| [REDACTED] | X ^{^^} | X ^{^^} | X ^{^^} | X ^{^^} |
| [REDACTED] | X ^{^^^} | X ^{^^^} | X ^{^^^} | |

*ekspert zgłosił konflikt interesów

^ 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: „bezsporne dowody przemawiające za zwiększeniem ilości odpowiedzi na leczenie, a przez to wydłużeniem przeżycia wolnego od choroby i przeżycia całkowitego, we wszystkich przeprowadzonych randomizowanych badaniach klinicznych i metaanalizach”

2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych

Leczenie chłoniaków nieziarniczych zostało opisane w pkt. 2.1 w części „leczenie”. W rozpatrywanym wskazaniu klinicznym świadczeniami alternatywnymi są postępowania/technologie medyczne bez zastosowania rytuksymabu. Technologie te zostały opisane w punkcie 2.3.2. poniżej.

2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych KRN w latach od 2005 do 2009 rocznie w Polsce rejestrowano średnio od ok. 160 do 180 przypadków zachorowań na chłoniaki klasyfikowane do kodu C84. W ostatniej dekadzie obserwowalna jest delikatna tendencja wzrostowa w odnotowywanej liczbie zachorowań. Szczegółowe dane epidemiologiczne wg KRN przedstawione są w pkt 2.1. w części 'epidemiologia'.

Powyższe oszacowania potwierdzają dane literaturowe, z których wynika, że wśród chłoniaków nieziarniczych częstość występowania chłoniaków z komórek T i NK u osób rasy białej nie przekracza kilkunastu procent i jest większa u osób rasy orientalnej. W Polsce rocznie występuje 100-200 wszystkich rodzajów tych chłoniaków łącznie.

Z danych uzyskanych z DGL NFZ (pismo z dnia 10 lutego 2012 r., znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/DDK) wynika, iż w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych w 2009 r. ze środków publicznych sfinansowano leczenie rytuksymabem 6 chorych zakwalifikowanych do kodu C84, w 2010 r. – 3 osób, a w 2011 r. 4 osób.

Ponadto, w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych” w 2009 r. leczony był 1 pacjent (w pozostałych latach nie wykazywano świadczeń dla pacjentów z rozpoznaniem C84).

Źródło:

Warzocha K., Kalinka-Warzocha E., Chłoniaki z dojrzałych komórek T i NK, <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>, http://85.128.14.124/krn/liczba_zach_woj/default.asp

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 przez błonowym 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 grudekowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią; leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne; w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku

drugiej lub kolejnej wznowy 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 chłoniakach nieziarniczych:

- 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/m² 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/m² 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/m² 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/m² powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylniej raz w tygodniu, przez cztery 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/m² powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylniej raz w tygodniu przez cztery tygodnie.

- Chłoniaki rozlane - produkt leczniczy MabThera powinien być stosowany z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakikolwiek inny składnik lub na białka mysie, czynne ciężkie zakażenia, toksyczność według WHO powyżej 3, stan sprawności według WHO 3–4, brak skuteczności leku po 2 cyklach stosowania, progresja lub nawrót choroby w okresie 6 miesięcy przy leczeniu rytuksymabem, niewydolność serca w IV klasie według NYHA, ciąża.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Produkt leczniczy MabThera uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ramach procedury centralnej w dniu 2 czerwca 1998 r. Jedynym wówczas wskazaniem rejestracyjnym była monoterapia rytuksymabem u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. W późniejszym czasie produkt uzyskiwał rozszerzenia pozwolenia o kolejne wskazania.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne na czas nieokreślony.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

2.3.1.2. Wskazania, których dotyczy ocena

Chłoniaki nieziarnicze kwalifikowane do kodu ICD-10 C84

2.3.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie wg ekspertów klinicznych

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

Tab. 8. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie wg ekspertów klinicznych

| | Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie |
|--|--|
| | <p>Wszystkie chłoniaki nieziarnicze z komórek B z ekspresją cząsteczki CD20 (tj. wyłączając szpiczaka plazmocytowego, ale włączając makroglobulinemię Waldenströma). 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).</p> <p>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.</p> |
| | <p>Przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B (CLL/SLL), chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) NOS, <i>lymphomatoid granulomatosis</i>, 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 płaszcza (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).</p> |
| | <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 płaszcza, chłoniaka strefy brzeżnej, MALT, limfoplazmocytowego, Burkitta, makroglobulinemii Waldenströma 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 B-NHL. 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</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>rocznie). Ze wznową procesu co roku leczymy kolejne 400 chorych, z których $\frac{3}{4}$ wymaga następowego 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 przed planowanym ASCT.</p> <p>Pozostałe grupy wymagające terapii jak wyżej – 32% CLL (czyli nieco ponad 2000 zachorowań rocznie), 6% MCL (ok. 400 zachorowań), 6% MZL (chłoniak strefy brzeżnej). Pozostałe chłoniaki takie jak PTL, 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 zgłosił konflikt interesów

2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

W omawianym wskazaniu rytuksymab nie był wcześniej oceniany przez AOTM.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

2.3.2. Komparatory

Problematyczne jest wskazanie technologii alternatywnej dla zostosowania rytuksymabu w rozpatrywanym wskazaniu ze względu na:

- brak jakichkolwiek badań klinicznych bądź obserwacyjnych, które porównywałyby skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu w rozważanym wskazaniu w zestawieniu z inną technologią;
- brak rejestracji dla stosowania rytuksymabu w rozpatrywanym wskazaniu (jest to zastosowanie *off-label*);
- brak odnośnych danych w rekomendacjach klinicznych;
- brak odnośnych informacji w opiniach eksperckich (Profesor Jędrzejczak w swej opinii wskazał, iż w rozpatrywanym wskazaniu rytuksymab bywa użyteczny podczas zwalczania wtórnych powikłań autoimmunizacyjnych, więc ewentualnym komparatorem mógłby być lek o podobnym działaniu).

O najczęściej stosowanych i rekomendowanych metodach leczenia chłoniaków klasyfikowanych do kodu C84 mowa jest w punkcie 2.1. w części „leczenie” oraz w punkcie 4.1. „rekomendacje kliniczne”.

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

Tab. 9. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

| Ekspert | Opinia |
|------------|--|
| [REDACTED] | Immunochemioterapia wielolekowa (z rytuksymabem), chemioterapia wielolekowa, intensywna submieloablacyjna terapia 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] | Profesor wyraził opinię odnośnie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL) |
| [REDACTED] | Profesor wyraził opinię odnośnie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL) |

*ekspert zgłosił konflikt interesów

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

Tab. 10. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić ocenianą interwencję wg ekspertów klinicznych

| Ekspert | Opinia |
|------------|--|
| [Redacted] | 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 |
| [Redacted] | Przeciwciała anti-CD20 nowej generacji w przypadku ich zarejestrowania i potwierdzenia skuteczności (np. GA-101) |
| [Redacted] | Brak jest alternatywnych technologii, które byłyby zgodne z europejskim i światowym standardem |

*ekspert zgłosił konflikt interesów

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

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

| Ekspert | Opinia |
|------------|--|
| [Redacted] | Najtańsza technologia to podanie chemioterapii bez rytuksymabu, co jednak jest znacząco mniej skuteczne |
| [Redacted] | Metody jak w tab. 9 bez rytuksymabu |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> - stosowane do momentu wprowadzenia rytuksymabu schematy: CVP, FC lub CHOP - włączanie chorych do badań klinicznych |

*ekspert zgłosił konflikt interesów

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

Tab. 12. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

| Ekspert | Opinia |
|------------|---|
| [Redacted] | Obecnie skojarzenia rytuksymabu z chemioterapią są uważane za najbardziej skuteczne w leczeniu chłoniaków z komórek B |
| [Redacted] | Jak w tab. 9 |

| | |
|------------|---|
| [REDACTED] | Dla większości wskazań brak jest alternatywnych technologii, które byłyby zgodne z europejskim i światowym standardem |
|------------|---|

*ekspert zgłosił konflikt interesów

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

Tab. 13. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

| Ekspert | Opinia |
|------------|---|
| [REDACTED] | Zalecane leczenie to skojarzenie chemioterapii z rytuksymabem. Zalecenia Polskiej Unii Onkologii |
| [REDACTED] | Jak w tab. 9 |
| [REDACTED] | 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 zgłosił konflikt interesów

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

Tab. 14. Zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM odnoszących się do terapii chłoniaków nieziarniczych.

| Nr Stanowiska RK oraz Rekomendacji Prezesa | Data | Świadczenie | Wskazanie | Stanowisko RK | Rekomendacja Prezesa AOTM |
|---|-------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---|--|
| <p>Stanowisko RP nr 9/2012</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 7/2011</p> | <p>27.02.2012</p> | <p>MabThera (rytuksymab)</p> | <p>Chłoniaki nieziarnicze</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (MabThera®)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. <p>Rada uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (MabThera®)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią. - Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe. - Leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP. | <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)” w monoterapii u chorych w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, realizowanego w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią; - jako terapii podtrzymującej po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego u dorosłych chorych; - u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP realizowanych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”. |

| | | | | | |
|--|------------|--|----------------------------------|---|--|
| Stanowisko RK nr 40/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 30/2011 | 23.05.2011 | Zevalin (ibrytumomab tiuksetan) | Chłoniaki grudkowe | Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie 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 rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin® (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 | Levact (bendamustyna) | Indolentny chłoniak nieziarniczy | Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. | Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy użyciu produktu leczniczego Levact® (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w omawianym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. |
| Stanowisko RK nr 21/10/26/2009 Rekomendacja Prezesa AOTM Nr 18/2009 | 14.12.2009 | TPZ: Leczenie Chłoniaków złośliwych | 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 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09). |
| Stanowisko RK nr 54/16/2009 | 06.08.2009 | w sprawie wykazów świadczeń opieki zdrowotnej gwarantowanych do finansowania ze środków publicznych | | Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych świadczeń 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. | n/d |

Źródło: <http://www.aotm.gov>

Tab. 15. Zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady Konsultacyjnej oraz rekomendacji Prezesa AOTM odnoszących się do stosowania rytuksymabu (oprócz zastosowań wg tab. 14)

| Nr Stanowiska RK oraz Rekomendacji Prezesa AOTM | Data | Wskazanie | Stanowisko RK | Rekomendacja Prezesa AOTM |
|---|------------|---|---|--|
| b/d | 28.05.2012 | Chłoniak ziarniczy/Hodgkina | Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina” | b/d |
| Stanowisko RK nr 110/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 90/2011 | 19.12.2011 | Przewlekła białaczka limfocytowa | Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. | Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia 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”. Nie jest również rekomendowana zmiana poziomu lub sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia. |
| Stanowisko RK nr 94/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 79/2011 | 07.11.2011 | Reumatoidalne zapalenie stawów | Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (MabThera®)” pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny. | Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (MabThera®)”. Jednocześnie warunkiem pozostawienia aktualnego sposobu finansowania przedmiotowej terapii jest znaczne obniżenie ceny produktu leczniczego. |

Źródło: <http://www.aotm.gov>

3. Opinie ekspertów

Stanowiska własne w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii:

- [REDACTED]

„(...)

Nie znam powodów do stosowania tego leku w C84 – obwodowy i skórny chłoniak z komórek T. Lek u tych chorych bywa użyteczny tylko podczas zwalczania wtórnych powikłań autoimmunizacyjnych, a z jego dostępnością w chorobach autoimmunizacyjnych jest bardzo duży problem.

(...)”

- [REDACTED]

„(...)

Obecnie w katalogu chemioterapii zapis o stosowaniu rytuksymabu w chłoniakach skórnych T komórkowych jest oczywistym błędem, który należałoby już dawno poprawić.

(...)”

- [REDACTED]

„(...)

Nieporozumieniem jest dopuszczenie stosowania rytuksymabu w „obwodowym i skórnym chłoniaku z komórek T” (C84), gdzie nie ma on żadnego zastosowania.

(...)”

- [REDACTED]

„Chłoniaki nieziarnicze wg kodu C84 to chłoniaki typu T, a więc bez markera CD20, stosowanie rytuksymabu nie ma sensu i nie znam badań, które by uzasadniały to.”

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Komentarz analityka: Żaden z omówionych w powyższej opinii eksperta podtypów chłoniaków nieziarnicznych nie jest klasyfikowany do kodu C84 zgodnie z aktualną edycją klasyfikacji ICD-10 (wersja WHO oraz Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej).

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Poniżej przedstawiono zestawienie polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (*practice guidelines*) mające na celu porównanie aktualnych sposobów leczenia chorych na chłoniaki kwalifikowane do kodu C84. **W żadnej z rekomendacji nie zalecano stosowania rytuksymabu.**

Tab. 16. Zestawienie wytycznych dotyczących leczenia chorych na chłoniaki nieziarnicze z komórek T (klasyfikowanych do kodu C84).

| Organizacja | Rok | Kraj | Rekomendowane leczenie | | |
|-------------|------|--------|---|--|--|
| PUO | 2009 | Polska | Leczenie ziarniniaka grzybiastego (MF) | | |
| | | | Stopień zaawansowania klinicznego | Leczenie I linii | Leczenie II linii |
| | | | MF IA, IB, IIA | PUVA UVB Kortykosteroidy (do stosowania zewnętrznego) Nitrogen mustard (do stosowania zewnętrznego) Karmustyna (do stosowania zewnętrznego) Miejscowa radioterapia | Beksaroten ± IFNa lub PUVA IFNa ± PUVA Denileukin diftitoks Metotreksat |
| | | | MF IIB | PUVA + IFNa Retinoidy + IFNa Retinoidy + PUVA Miejscowa radioterapia | Beksaroten Chemioterapia Denileukin diftitoks |
| | | | MF III | IFNa PUVA + IFNa lub retinoidy Metotreksat Miejscowa radioterapia Nitrogen mustard (do stosowania zewnętrznego) Karmustyna (do stosowania zewnętrznego) Fotoforeza pozaustrojowa | Chemioterapia |
| | | | MF IVA, IVB | Chemioterapia Miejscowa radioterapia Beksaroten Denileukin diftitoks IFNa | |

| | | | |
|-------------|------|--------|--|
| | | | <p>Alemtuzumab Metotreksat</p> <p>Leczenie zespołu Sezary’ego (SS)</p> <p>Leczenie I linii</p> <p>Fotoforeza pozustrojowa IFNa Denileukin diftitoks Chlorambucil + prednizon</p> <p>Leczenie II linii</p> <p>Beksaroten Chemioterapia Alemtuzumab Metotreksat</p> <p>Leczenie chłoniaka z obwodowych komórek T, nieokreślonego (PTCL)</p> <p>Stopień zaawansowania klinicznego</p> <p>PTCL 3-4xCHOP+IFRT Ann Arbor I-II lub MIP <3 6-8xCHOP</p> <p>Ann Arbor III-IV 6-8xCHOP±IFRT MIP <3</p> <p>Ann Arbor III-IV 6-8xCH±IFRT±auto-HS MIP >2 Wiek <61 lat</p> |
| ESMO | 2009 | Europa | Jak wyżej |

| | | | | | | | |
|------|------|-----|---|--|---|---|--|
| NCCN | 2012 | USA | Leczenie chłoniaka z obwodowych komórek T, nieokreślonego (PTCL) | | | | |
| | | | <p>Leczenie I linii</p> <p>Badanie kliniczne (preferowane) CHOEP CHOP-14 CHOP-21 CHOP+ICE CHOP+IVE zastępowany metotreksatem HyperCVAD zastępowany wysokodawkowanym metotreksatem i cytarabiną + ewentualnie konsolidacja chemioterapią wysokodawkowaną i przeszczepem komórek krwiotwórczych</p> | <p>Leczenie II linii (kandydaci do przeszczepu)</p> <p>Badanie kliniczne (preferowane) DHAP ESHAP GDP GemOx ICE MINE Pralatreksat (kategoria 2B) Romidepsin</p> | <p>Leczenie II linii (bez możliwości przeszczepu)</p> <p>Badanie kliniczne (preferowane) Alemtuzumab Bortezomib Denileukin diftitoks Gemcytabina Pralatreksat Radioterapia Romidepsin</p> | | |
| | | | Leczenie ziarniniaka grzybiastego/zespołu Sezary'ego | | | | |
| | | | <p>Przy ograniczonym zajęciu skóry</p> <p>Kortykosteroidy (miejscowo) Chemioterapia (nitrogen musztard, karmustyna – miejscowo) Miejscowa radioterapia (12-36 Gy) Retinoidy (beksaroten, tazaroten miejscowo) Fototerapia (UVB, nbUVB lub PUVA – przy znacznějších zmianach skórnych) Imiquimod (miejscowo)</p> | <p>Przy uogólnionym zajęciu skóry</p> <p>Kortykosteroidy (miejscowo) Chemioterapia (nitrogen musztard, karmustyna – miejscowo) Fototerapia (UVB, nbUVB lub PUVA – przy znacznějších zmianach skórnych) Napromienianie elektronami całego ciała (30-36Gy) przy poważnych zmianach skórnych lub braku odpowiedzi na inne terapie</p> | <p>Kategoria A</p> <p>Retinoidy Interferony (alfa, gamma) Inhibitory HDAC (vorinostat, romidepsin) Fotoforeza pozustrojowa Denileukin diftitoks Metotreksat</p> | <p>Kategoria B</p> <p>W pierwszej linii: Doksorubicyna liposomalna Gemcytabina W drugiej linii: Chlorambucyl Pentostatyna Etopozyd Cyklofosfamid Temozolomid Metotreksat Bortezomib Niskodawkowany pralatreksat</p> | <p>Kategoria C</p> <p>Doksorubicyna liposomalna Gemcytabina Denileukin diftitoks Romidepsin Niskodawkowany lub standardowy pralatreksat</p> |

| Leczenie kombinowane | | | |
|-----------------------------|--|---|---|
| | | Leczenie nakierowane na zmiany skórne+systemowe | Leczenie systemowe+systemowe |
| | | Fototerapia+retinoidy Fototerapia+interferon Fototerapia+fotoforeza Napromienianie elektronami całego ciała+fotoforeza | Retinoid+interferon Beksaroten+denileukin difitoks Fotoforeza+retinoid Fotoforeza+interferon Fotoforeza+retinoid+interferon |

auto-HSCT – autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych; CHOEP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon; CHOP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; DHAP – deksametazon, cisplatyna, cytarabina; ESHAP – etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna; GDP – gemcytabina, deksametazon, cisplatyna; GemOx – gemcytabina, oksaliplatyna; ICE – ifosfamid, karboplatyna, etopozyd; HyperCVAD cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; IFN α — interferon alfa; IFRT – radioterapia (35-40 Gy); IVE - ifosfamid, etopozyd, epirubicyna; MINE – mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd; MIP – obciążające czynniki rokownicze; PUVA — metoksypsolaren + światło ultrafioletowe A (fotochemioterapia); UVB — światło ultrafioletowe B

Źródło: <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>; http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v177.full; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukane zostały bazy danych następujących agencji oceny technologii medycznych pod kątem rekomendacji wydanych dla rytuksymabu stosowanego w leczeniu chłoniaki nieziarnicze klasyfikowane do kodu ICD-10 C84.

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, Australia;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Kanada;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, Wielka Brytania;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*, Francja;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, Niemcy;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Szkocja;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Walia;
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja.

Nie odnaleziono żadnych opracowań, które oceniałyby efektywność kosztową stosowania przedmiotowej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Rytuksymab w leczeniu pacjentów zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 stanowi świadczenie gwarantowane – znajduje się w **katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii** na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U.09.140.1143 z późn. zm.).

Zgodnie z korespondencją z NFZ (znak pisma: NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/DDK z dnia 10 lutego 2012 r.), leczenie rytuksymabem większości pacjentów kwalifikowanych do kodu C84 odbywa się w ramach w/w katalogu. Z danych NFZ wynika też jednorazowy przypadek leczenia pacjenta zakwalifikowanego do kodu C84 w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”, do którego kwalifikują się pacjenci z chłoniakiem grudkowym (C82) lub chłoniakiem rozlanym (C83).

Poniższa tabela przedstawia liczbę chorych (unikalnych numerów PESEL) oraz wartość świadczeń wykonanych w poszczególnych latach dla kodu rozpoznania ICD-10 C84 w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Dane pochodzą z wyżej wymienionego pisma NFZ.

Tab. 17. Liczby pacjentów (niepowtarzalnych numerów Pesel), wskazań ICD-10 C84 oraz kosztów refundacji w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii w latach 2009 – 2011 dla substancji rytuksymab

| | 2009 | | 2010 | | 2011 | |
|----------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| | Liczba unikalnych nr PESEL | Wartość wykonanych świadczeń | Liczba unikalnych nr PESEL | Wartość wykonanych świadczeń | Liczba unikalnych nr PESEL | Wartość wykonanych świadczeń |
| C84 | 1 | 13212 | | | | |
| C84.3 | 1 | 23121 | 1 | 15414 | 1 | 7416,5 |
| C84.4 | 2 | 22020 | | | 2 | 13604,3 |
| C84.5 | 2 | 15414 | 2 | 40626,9 | 1 | 6357 |
| Łącznie | 6 | 73767 | 3 | 56040,9 | 4 | 27377,8 |

Jak widać, dla rozpoznania C84 wykazano bardzo niewielkie wartości w odniesieniu do liczby pacjentów oraz kosztów wynikających z zastosowania produktu leczniczego MabThera: w 2009 r. było to 6 pacjentów i niecałe 74 tys. zł, w 2010 r. 3 pacjentów i ok. 56 tys. zł, a w 2011 r. 4 pacjentów i ok. 27 tys. zł.

W ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych” w 2009 r. leczony był 1 pacjent na łączną kwotę 6606 zł (w pozostałych latach nie wykazywano świadczeń dla pacjentów z rozpoznaniem C84).

W ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” w latach 2009-2011 nie wykazywano świadczeń dla pacjentów z rozpoznaniem C84.

Rytuksymab stosowany w zarejestrowanych wskazaniach finansowany jest w następujący sposób:

- w leczeniu chłoniaków nieziarniczych grudkowych (C82) oraz rozlanych (C83, a dokładnie – chłoniak rozlany z dużych komórek B) – w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”;
- w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (M05, M06) – w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”;

- w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (C91.1) – w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Zauważyć przy tym należy, że rytuksymab w ramach obecnie obowiązującego katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii może być finansowanych w kodach C84, C85, C88 oraz C91.

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

Zgodnie z deklaracją otrzymaną od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, nie dysponuje on danymi dotyczącymi refundacji produktu leczniczego MabThera stosowanego w leczeniu chłoniaków nieziarniczych klasyfikowanych do kodu C84 w innych krajach.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Wyszukiwanie w bazach medycznych Pubmed, Embase, oraz Cochrane Library (*The Cochrane Controlled Trials Register*) przeprowadzono za pomocą strategii stosującej hasła konkretnych rozpoznań wg aktualnej edycji ICD-10 WHO dla kodu C84. W opinii analityków AOTM zastosowanie szerszej, międzynarodowej klasyfikacji WHO zapewniło większą kompletność wyszukiwania.

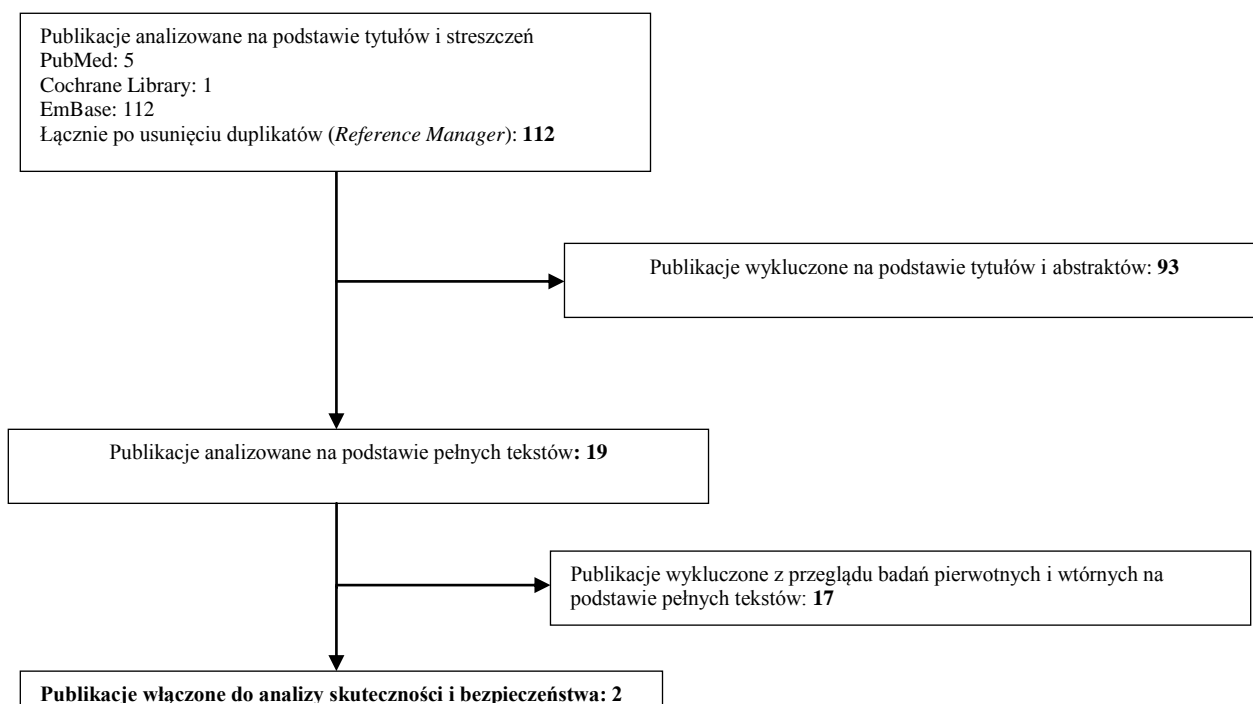
Kryteria selekcji były następujące:

- cel opracowania: ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), stosowanego w leczeniu chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu C84;
- kryteria włączenia dowodów naukowych/schemat PICO – populacja: chorzy na chłoniaki nieziarnicze zakwalifikowane do kodu C84 (oraz podpunkty); interwencja: rytuksymab; komparatory: wszystkie terapie alternatywne dla technologii ocenianej; punkty końcowe: dotyczące skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa.

W wyniku przeszukiwania od 1998 r. (data pierwszej rejestracji leku) do dnia 14 maja 2012 r. nie odnaleziono żadnych randomizowanych lub nierandomizowanych badań klinicznych, ani badań obserwacyjnych dotyczących stosowania rytuksymabu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu C84. Odnalezione zostały jedynie dwa doniesienia stanowiące opis przypadku występowania ekspresji antygenu CD20+ u chorych z chłoniakami z komórek T (*Rahemtullah 2008, Hirata 2009*).

Poniżej przedstawiony jest schemat procesu wyszukiwania i selekcji wyszukanych publikacji (schemat QUORUM). Strategię wyszukiwania dowodów naukowych przedstawia załącznik I. Ze względu na ograniczenia czasowe, przegląd abstraktów, a następnie publikacji pełnotekstowych wykonywała jedna osoba (█), nie opracowano też z tego powodu listy publikacji wykluczonych na podstawie weryfikacji pełnotekstowej.

Schemat 1. Schemat procesu wyszukiwania i selekcji publikacji do analizy efektywności klinicznej i profilu bezpieczeństwa.



Dodatkowo włączono także 4 opracowania wtórne opisujące profil bezpieczeństwa rytuksymabu: *Kimby 2005, Aksoy 2009, Boye 2003, Mohrbacher 2005*, które nie pochodziły z przeglądu wyszukanych dowodów. Opisanie w nich badania w większości odnosiły się do pacjentów cierpiących na choroby, w leczeniu których rytuksymab ma zarejestrowane wskazania, tym niemniej uwzględniono je, ponieważ profil bezpieczeństwa substancji niekoniecznie zależy od choroby, z powodu której substancja ta jest stosowana.

Źródło: I

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza efektywności klinicznej przeprowadzona przez analityków AOTM jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych.

Przy ocenie włączonych do analizy doniesień należy zwrócić uwagę na podstawowe ograniczenie, jakim jest fakt, że nie są to publikacje opisujące jakiegokolwiek rodzaj badań klinicznych czy nawet obserwacyjnych, a więc nie można na ich podstawie jednoznacznie zinterpretować efektywności klinicznej ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

Odnalezione dwie publikacje stanowią opis atypowych przypadków występowania ekspresji antygenu CD20 u chorych z chłoniakiem T-komórkowym.

Rahemtullah 2008

Publikacja raportuje 9 przypadków chłoniaków z komórek T z ekspresją antygenu CD20 stwierdzonych w the Massachusetts General Hospital pomiędzy 1991 a 2007 r., oraz dodatkowo 23 takie przypadki wynikające z przeszukania anglojęzycznej literatury. Przeprowadzona została analiza ich cech klinikopatologicznych, podkreślono przy tym konieczność posłużenia się szerokim wachlarzem swoistych przeciwciał monoklonalnych celem prawidłowej oceny przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego i uniknięcia nieprawidłowej diagnozy.

Z przeglądu literatury wynika, że częstość występowania ekspresji antygenu CD20 w przypadku chłoniaków z komórek T waha się w zakresie od 5 do 8% przypadków. Ekspresja CD20 zdarza się w różnych podtypach chłoniaków, ale najczęściej zdarza się to w przypadku chłoniaka z obwodowych komórek T (spośród chłoniaków z komórek T rzadkie przypadki ekspresji antygenu CD20 stwierdzono też w przypadku zdiagnozowania ziarniniaka grzybiastego). Należy stwierdzić, że atypowa ekspresja antygenu CD20 w przypadku chłoniaków z komórek T nie jest ograniczona do konkretnego podtypu chłoniaka, ale że chłoniaki z komórek T CD20+ reprezentują klinikopatologiczne spektrum. W ich leczeniu odnotowano pojedyncze przypadki stosowania rytuksymabu.

Źródło: I

Hirata 2009

Publikacja opisuje przypadek 74-letniej kobiety z obustronnym zajęciem węzłów chłonnych szyjnych, u której zdiagnozowany został **chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony (PTCL)**. Biopsja prawego węzła chłonnego szyjnego wykazała obecność rozproszonych anormalnych komórek. Prawie wszystkie te komórki wykazywały ekspresję antygenu CD3, a 80% z nich także ekspresję antygenu CD20. U pacjentki wystąpił więc chłoniak z komórek T z atypową ekspresją cząsteczki CD20, normalnie spotykaną w przypadku chłoniaków B-komórkowych. Po zastosowaniu chemioterapii wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) oraz ESHAP (etypozyd, metyloprednizolon, wysokodawkowana cytarabina, cisplatyna) pacjentka odmówiła dalszej chemioterapii ze względu na odczuwane skutki uboczne. W tej sytuacji zastosowano u niej rytuksymab (375 mg/m² raz w tygodniu przez 4 tygodnie). W następstwie leczenia u pacjentki wystąpił zespół rozpadu guza, stan ogólny zaczął się pogarszać, aż do śmierci chorej na skutek arytmii serca. Tym niemniej po zastosowaniu rytuksymabu

zaobserwowano u pacjentki zanik w szpiku kostnym podzespołu komórek T cechujących się ekspresją antygeny CD20, co przełożyło się na zmniejszenie rozmiaru guza.

Na podstawie opisanego przypadku autor zwraca uwagę, iż w złośliwych komórkach nowotworowych możliwa jest atypowa ekspresja markerów immunofenotypowych. Możliwe i użyteczne powinno zatem być stosowanie przeciwko nim przeciwciał monoklonalnych nakierowanych na cząsteczki wykazujące atypową ekspresję. Badania kliniczne wykazały, że terapia rytuksymabem (anty-CD20) przynosi częściową odpowiedź na leczenie u ok. 10% pacjentów z szpiczakiem mnogim w przypadku występowania ekspresji antygenów CD20. Rytuksymab powinien być zatem również skuteczny u pacjentów z chłoniakiem z obwodowych komórek T, jeśli stwierdza się ekspresję cząsteczki CD20. PTCL występuje najczęściej u osób starszych, u których stosowanie intensywnych terapii może być przeciwwskazane, co ogranicza dostępne opcje terapeutyczne. Rytuksymab mógłby poszerzyć asortyment terapii dostępnych dla takich pacjentów. Ekspresję antygeny CD20 stwierdza się u ok. 1% pacjentów z PTCL. Wskazane jest odnotowywanie takich przypadków i sprawdzanie, czy stosowanie rytuksymabu przynosi efekty w tej grupie chorych.

Źródło: 2

6.1.3.1. Bezpieczeństwo

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniżej przedstawiono najczęstsze ciężkie działania niepożądane, jakie obserwowano u pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze grudkowe i rozlane oraz przewlekłą białaczkę limfocytową (inne wskazanie rejestracyjne MabThera), na podstawie których opracowano tekst ChPL:

- **Reakcje w wyniku podania – najczęściej raportowane działania niepożądane** – 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. Może on być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza. Reakcje przypisywane nadwrażliwości u pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze i białaczkę limfocytową 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 zakończone zgonem pacjenta**. W pewnych przypadkach dochodziło do rozwoju choroby bez możliwości określenia jednoznacznej przyczyny.

Do bardzo częstych i częstych zakażeń po zastosowaniu MabThera u chorych na chłoniaki nieziarnicze zalicza się zakażenie w obrębie górnych dróg oddechowych. Stwierdzano także (rzadziej) **postępującą wielogniskową 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 możliwość ich przebiegu w formie utajonej. Zgodnie z Decyzją Komisji Europejskiej pacjenci stosujący MabThera powinni być zaopatrzeni w Kartę Ostrzegawczą, w której zawarte są podstawowe informacje o ryzyku wystąpienia zakażeń w związku z przyjmowaniem leku.

- **Zaburzenia kardiologiczne** – 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 kardiologiczne w ChPL podane są jako częste, niezbyt częste i o nieznanym częstości.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf

W związku z występowaniem pewnych powikłań po podaniu MabThery, decyzją Komisji Europejskiej podmiot odpowiedzialny zobowiązany został do przeprowadzenia dodatkowych ponad rutynowe działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania leku:

a) w odniesieniu do pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze oraz przewlekłą białaczkę limfocytową:

- trwają dwa badania nad **przedłużającą się neutropenią** u osób stosujących lek: ML17107 i BO17102.
- w przypadku wystąpienia **PML** (postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia) wymagane jest wprowadzenie specjalnie przygotowanego kwestionariusza, który ma być wypełniany przez personel medyczny oraz regularna ocena raportów ze zdarzeń niepożądanych w celu monitorowania wszystkich nowych przypadków
- w przypadku wystąpienia **PRES** (zespół odwracalnej tylnej encefalopatii) wymagane jest wprowadzenie specjalnie przygotowanego kwestionariusza, który ma być wypełniany przez personel medyczny
- na podstawie danych z długiego okresu obserwacji pacjentów z badania PRIMA zostanie ocenione **przedłużone obniżenie poziomu komórek B**
- w trwających i planowanych badaniach klinicznych wymagane jest zwrócenie szczególnej uwagi na przypadki ciąży i laktacji. Trzy rejestry: BSRBR, ARTIS i RABBIT (brytyjski, szwedzki i niemiecki) rejestrują doniesienia o ciąży i śledzą jej przebieg.

b) w odniesieniu do stosowania rytuksymabu w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów:

- **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 do 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 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 wyliczane 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 do 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:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

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 5 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 r.

- **Reakcje na wlew u chorych na RZS prowadzące do zgonów:** w 2011 r. poinformowano o 4 przypadkach zgonów po podaniu MabThery, przy czym u 2 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: <http://urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp>

Jak wspomniano powyżej (patrz pkt 6.1.1.), do analizy bezpieczeństwa włączono 4 publikacje, które nie pochodziły z przeglądu wyszukiwanych dowodów. Opisanie w nich badania w większości odnosiły się do pacjentów cierpiących na choroby, w leczeniu których rytuksymab ma zarejestrowane wskazania, tym niemniej uwzględniono je, ponieważ profil bezpieczeństwa substancji niekoniecznie zależy od choroby z powodu której substancja ta jest stosowana.

Boye 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. Rytuksymab był zwykle dobrze tolerowany przez pacjentów. Zdarzenia niepożądane obserwowano rzadko i zwykle związane były one 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 porejestacyjnych 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 kardiotoksycznymi 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: 3

Kimby 2005

Praca przeglądowa przedstawiająca dotychczasową wiedzę dotyczącą bezpieczeństwa i tolerancji rytuksymabu. Informacje zweryfikowano na podstawie wiadomości zebranych zarówno z opublikowanych, jak i nieopublikowanych wyników badań klinicznych, wyników przedstawionych na konferencjach naukowych, opisów przypadków, a także innych danych zawartych w europejskich oraz amerykańskich ulotkach informacyjnych o rytuksymabie. W odniesieniu do monoterapii odnaleziono informację, że terapia była powszechnie dobrze tolerowana, chociaż u 84% chorych stwierdzono działania niepożądane w czasie leczenia lub w ciągu 30 dni od jego zakończenia. Prawie wszystkie przypadki (97%) dotyczyły objawów w I lub II stopniu nasilenia. U większości chorych (71%) działania niepożądane (zwykle w stopniu I lub II) wystąpiły podczas pierwszego podania leku. U 55% pacjentów nie obserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych podczas kolejnych (2–4) infuzji. Zespół związany z infuzją pojawiał się zwykle podczas kilku pierwszych godzin od rozpoczęcia podawania rytuksymabu. Powszechnymi objawami były: przejściowa gorączka, dreszcze, nudności, astenia i ból głowy. Sporadycznie obserwowano łagodny spadek ciśnienia tętniczego, kurcz oskrzeli, nieżyt nosa, świąd skóry, wysypkę, pokrzywkę, zaczerwienienie skóry (naczynioruchowe) i obrzęki naczyniopochodne. Małopłytkowość i neutropenię, zwykle o charakterze przejściowym (o różnym nasileniu), zgłaszano u mniej niż odpowiednio 9% i 14% chorych. Powikłania infekcyjne wystąpiły u 30% chorych, ale tylko u 6 pacjentów (4%) zakwalifikowano je jako stopień III.

Źródło: 4

Mohrbacher 2005

W ciągu 7 lat badań porejestacyjnych 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 wynosiła 20 000-100 000/ μ l, np. w przewlekłej białaczce limfatycznej lub w chorobach sercowo-płucnych. Po pierwszej infuzji rytuksymabu zmniejszała się liczba limfocytów B. Stwierdzono także, że ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych spada podczas kolejnych infuzji. Poważne reakcje śluzówkowo-skinne 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 badań.

Źródło: 5

Aksoy 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 hypogammaglobulinemię w porównaniu do pacjentów leczonych rytuksymabem w monoterapii.

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

Źródło: 6

6.2. Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W toku wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono publikacji oceniających pod względem ekonomicznym zastosowania ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

Na podstawie danych liczbowych udostępnionych przez DGL NFZ można stwierdzić, iż w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów na leczenie 6 pacjentów zakwalifikowanych do kodu C84 wydatkowano w 2009 r. **73 767 zł**, na leczenie 3 pacjentów w roku 2010 wydano **56 040,9 zł**, a 4 pacjentów w roku 2011 – **27 377,8 zł**.

Bazując na dostępnych danych można założyć, że rocznie w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów średnio 4 pacjentów z rozpoznaniem C84 było leczonych rytuksymabem, a średnia wartość świadczeń wyniosła **52 394 zł**. Zatem można przypuszczać, że usunięcie świadczenia **leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)** z w/w wykazu świadczeń gwarantowanych przyniesie **roczne oszczędność w wysokości ok. 52,4 tys. zł dla budżetu płatnika**.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

| | Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych | Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych |
|--|--|---|
| | <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 w 1974 roku zwiększały częstość remisji, ale nie wpływały na przeżycie. Poza tym jest to lek o stosunkowo niewielkiej toksyczności i o innym profilu tej toksyczności niż leki cytostatyczne.</p> | <p>Nie znam powodów do stosowania tego leku w C84 – obwodowy i skórny chłoniak z komórek T. Lek u tych chorych bywa użyteczny tylko podczas zwalczania wtórnych powikłań autoimmunizacyjnych, a z jego dostępnością w chorobach autoimmunizacyjnych jest bardzo duży problem.</p> |
| | <ul style="list-style-type: none"> - 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 grudkowych, 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 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, - 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>Nie ma takich argumentów z punktu widzenia wiedzy medycznej.</p> |
| | <p>Wskazania w rozpoznaniu chłoniak rozlany z dużych komórek B są niepodważalne. Należy je jednak uaktualnić, zezwalając na dołączenie rituximabu do leczenia II rzutu, przed planowanym ASCT. W erze rituximabu, do wznowy/oporności na leczenie I rzutu dochodzi znacznie rzadziej niż 10 lat temu, choć niestety rokowanie w tej grupie jest gorsze. Ewentualna kwalifikacja do ASCT dotyczyłaby nie więcej niż 10-15% ze wszystkich chorych, stąd ekonomiczny koszt takiej decyzji jest stosunkowo niewielki.</p> <p>Uzasadnieniem powyższych wytycznych są wyniki przeprowadzonych badań, w których uzyskano istotnie lepsze wskaźniki oceniane w badaniach: ORR, CR/PR, PFS, OS, EFS, TTF. Stosowanie rituximabu potwierdzają wskazania rejestracyjne oraz rekomendacje takich organizacji jak np. ESMO i NCCI. Dodatkowo analizy farmakoekonomiczne przeprowadzone przez NICE</p> | <p>Nie dotyczy</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>rekomendują wykorzystanie w/w sposobów terapii jako ekonomicznie korzystne.</p> <p>Obecnie w katalogu chemioterapii zapis o stosowaniu rituximabu w chłoniakach skórnych T komórkowych, jest oczywistym błędem, który należałoby już dawno poprawić. Natomiast pozostawienie możliwości leczenia pozostałych chłoniaków o niższym stopniu złośliwości, takich jak CLL/SLL (przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów), MCL (chłoniak z komórek płaszczka), MZL (chłoniaki strefy brzeżnej) i innych (chłoniaki skórne z komórek B, chłoniak limfoplazmocytowy) jest konieczne. Wręcz – ze względu na częstość tych rozpoznań – należałoby rozszerzyć program terapeutyczny, przynajmniej o CLL, MCL i PTLN (choroby limfoproliferacyjnej po przeszczepie).</p> | |
|--|--|--|

* ekspert zadeklarował konflikt interesów

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczyło **usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji** na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Rozpatrywane wskazanie jest zastosowaniem *off-label*.

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).

Zgodnie z klasyfikacją WHO ICD-10 kod **C84 Mature T/NK-cell lymphomas** obejmuje:

C84.0 Mycosis fungoides

C84.1 Sézary disease

C84.4 Peripheral T-cell lymphoma, not classified

Incl.: Lennert's lymphoma

Lymphoepithelioid lymphoma

C84.5 Other mature T/NK-cell lymphomas

C84.6 Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive

Incl.: Anaplastic large cell lymphoma, CD30-positive

C84.7 Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative

C84.8 Cutaneous T-cell lymphoma, unspecified

C84.9 Mature T/NK-cell lymphoma, unspecified

Incl.: NK/T cell lymphoma NOS

Chłoniaki klasyfikowane do kodu C84 zaliczane są do chłoniaków nieziarniczych powolnych (ziarniniak grzybiasty, chłoniak anaplastyczny T-komórkowy) charakteryzujących się przebiegiem przewlekłym, bądź

do chłoniaków agresywnych (zespół Sezary'ego, skórny chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony) przy których czas przeżycia jest zdecydowanie krótszy (miesiące lub tygodnie).

Swoistymi dla chłoniaków T-komórkowych markerami pozwalającymi na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego są markery pan-T: CD2, CD3, CD7. Nie jest takim markerem marker pan-B CD20, charakterystyczny dla chłoniaków B-komórkowych. Antygen CD20, z którym wiąże się rytuksymab, występuje jedynie atypowo na limfocytach T (w od 5 do 8% przypadków).

Analiza kliniczna

Nie odnaleziono żadnych randomizowanych bądź nierandomizowanych badań klinicznych, ani badań obserwacyjnych dotyczących efektywności klinicznej stosowania rytuksymabu w rozpatrywanym wskazaniu.

Odnaleziono 2 opisy przypadków dotyczą atypowej sytuacji zdiagnozowania chłoniaków z komórek T z ekspresją antygeny CD20. Jak stwierdzono, z przeglądu literatury wynika, że częstość występowania ekspresji antygeny CD20 w przypadku chłoniaków z komórek T waha się w zakresie od 5 do 8% przypadków. Ekspresja CD20 zdarza się najczęściej w przypadku chłoniaka z obwodowych komórek T, ale nie jest ograniczona do tego konkretnego podtypu – chłoniak z komórek T CD20+ obejmuje klinikopatologiczne spektrum. W przypadku atypowej ekspresji antygenów stosowanie przeciwko nim przeciwciał monoklonalnych nakierowanych na cząsteczki wykazujące atypową ekspresję powinno być możliwe i skuteczne. Pomimo braku konkretnych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność rytuksymabu w przypadku atypowej ekspresji cząsteczki CD20 przy zdiagnozowaniu chłoniaka z komórek T można przypuszczać, iż rytuksymab powinien być skuteczny w tej sytuacji i mógłby poszerzyć asortyment dostępnych terapii. Konieczne jest jednak dalsze rejestrowanie i obserwowanie przypadków występowania atypowej ekspresji antygeny CD20 w przypadku chłoniaków z komórek T oraz poszukiwanie najskuteczniejszej metody leczenia takich chorych.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z aktualną ChPL, najczęstsze ciężkie działania niepożądane, jakie obserwowano u pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze oraz przewlekłą białaczkę limfocytową po zastosowaniu rytuksymabu obejmowały: **reakcje w wyniku podania wlewu** (ogólnie, objawy sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych), **choroby infekcyjne, reaktywacja patogenów** (ogólnie, powikłania infekcyjne występowały u ok. 30-55% pacjentów podczas badań klinicznych) oraz **zaburzenia kardiologiczne**. Zgodnie z decyzją Komisji Europejskiej podmiot odpowiedzialny zobowiązany został do przeprowadzenia dodatkowych ponad rutynowe działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania MabThery w odniesieniu do m.in. przypadków **neutropenii, PML, PRES oraz przedłużonego obniżenia poziomu komórek B, infekcji, a także reakcji na infuzję**.

Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia

Bazując na dostępnych danych można założyć, że rocznie w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów średnio 4 pacjentów z rozpoznaniem C84 było leczonych rytuksymabem, a średnia wartość świadczeń wyniosła **52 394 zł**. Zatem można przypuszczać, że usunięcie świadczenia **leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)** z w/w wykazu świadczeń gwarantowanych przyniesie **roczne oszczędność w wysokości ok. 52,4 tys. zł dla budżetu płatnika**.

8. Piśmiennictwo

1. Rahemtullah, A.L. et al. (2008): CD20+ T-cell Lymphoma: Clinicopathologic analysis of 9 cases and a review of the literature. *American Journal of Surgical Pathology*, 32:1593-1607.
2. Hirata, Y.Y. et al. (2009): Rituximab for the treatment of CD20-positive peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Leukemia Research*, 33:e13-e16
3. 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.
4. Kimby E., 2005, Tolerability and safety of rituximab (MabThera®). *Onkologia w Praktyce Klinicznej*; 2(3):127-144.
5. Mohrbacher A. B cell non-Hodgkin's lymphoma: rituximab safety data. *Arthritis Research & Therapy*. 2005; 7 (Suppl. 3): S19-S25.
6. Aksoy S., Dizdar O., Hayran M., Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: A systematic review and meta-analysis, *Leukemia and Lymphoma* 2009, 50 (3): 357-365.

9. Załączniki

- I. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych w bazach Pubmed, Embase oraz Cochrane Library [dostęp z dnia 14 maja 2012 r.].

PubMed_Rytuxymab_ICD_84.14.05.2012

History

[Clear history](#)

Recent queries

| Search | Add to builder | Query | Items found | Time |
|---------------------|---------------------|---|------------------------|----------|
| #88 | Add | Search (#87) AND #42 | 5 | 07:48:38 |
| #87 | Add | Search (((((#48) OR #57) OR #64) OR #73) OR #77) OR #84 | 7061 | 07:46:44 |
| #84 | Add | Search (#83) AND #82 | 60 | 07:44:21 |
| #83 | Add | Search unspecified[Title/Abstract] | 3432 | 07:44:12 |
| #82 | Add | Search (#80) OR #81 | 8800 | 07:43:59 |
| #81 | Add | Search ((Lymphom*[Title/Abstract]) AND T-Cell[Title/Abstract]) AND Cutaneou*[Title/Abstract] | 4227 | 07:43:31 |
| #80 | Add | Search "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"[Mesh] | 7137 | 07:25:45 |
| #77 | Add | Search (#72) AND #76 | 248 | 07:24:58 |
| #76 | Add | Search (#75) OR #74 | 455 | 07:24:46 |
| #75 | Add | Search (ALK[Title/Abstract]) AND negative[Title/Abstract] | 455 | 07:24:35 |
| #74 | Add | Search ALK-negative[Title/Abstract] | 154 | 07:24:17 |
| #73 | Add | Search (#71) AND #72 | 420 | 07:23:49 |
| #72 | Add | Search (#68) OR #67 | 2590 | 07:23:42 |
| #71 | Add | Search (#69) OR #70 | 713 | 07:23:32 |
| #70 | Add | Search (ALK[Title/Abstract]) AND positive[Title/Abstract] | 713 | 07:23:25 |
| #69 | Add | Search ALK-positive[Title/Abstract] | 346 | 07:22:54 |
| #68 | Add | Search ((Lymphom*[Title/Abstract]) AND Large-Cell[Title/Abstract]) AND Anaplasti*[Title/Abstract] | 2370 | 07:22:28 |
| #67 | Add | Search "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic"[Mesh] | 1045 | 06:55:58 |
| #64 | Add | Search (#63) AND #62 | 186 | 06:37:59 |
| #63 | Add | Search (#59) OR #60 | 4177 | 06:37:47 |
| #62 | Add | Search not classified[Title/Abstract] | 152679 | 06:37:40 |
| #60 | Add | Search ((Lymphom*[Title/Abstract]) AND T-Cell[Title/Abstract]) AND Periphera*[Title/Abstract] | 4013 | 06:36:41 |

Recent queries

| Search | Add to builder | Query | Items found | Time |
|---------------------|---------------------|--|-------------------------|----------|
| #59 | Add | Search "Lymphoma, T-Cell, Peripheral"[Mesh] | 879 | 06:35:35 |
| #57 | Add | Search (((#50) OR #53) OR #54) OR #55) OR #56 | 5397 | 06:25:08 |
| #56 | Add | Search (granulom*[Title/Abstract]) AND fungoide*[Title/Abstract] | 130 | 06:24:16 |
| #55 | Add | Search (Alibert[Title/Abstract]) AND Bazin[Title/Abstract] | 4 | 06:22:39 |
| #54 | Add | Search Alibert-Bazin[Title/Abstract] | 3 | 06:22:14 |
| #53 | Add | Search (Mycosi*[Title/Abstract]) AND Fungoide*[Title/Abstract] | 4379 | 06:21:53 |
| #50 | Add | Search "Mycosis Fungoides"[Mesh] | 4227 | 06:19:57 |
| #48 | Add | Search (#47) OR #44 | 2014 | 06:03:11 |
| #47 | Add | Search (#46) AND #45 | 1666 | 06:03:00 |
| #46 | Add | Search (((Syndrom*[Title/Abstract]) OR Lymphom*[Title/Abstract]) OR Erythroderm*[Title/Abstract]) OR Diseas*[Title/Abstract] | 2754265 | 06:02:48 |
| #45 | Add | Search Sezar*[Title/Abstract] | 1764 | 06:01:41 |
| #44 | Add | Search "Sezary Syndrome"[Mesh] | 1335 | 06:00:16 |
| #42 | Add | Search (((#37) OR #39) OR #40) OR #41 | 9201 | 05:14:53 |
| #41 | Add | Search ((IDEC-C2B8[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract]) OR IDECC2B8[Title/Abstract] | 53 | 05:14:43 |
| #40 | Add | Search Mabthera*[Title/Abstract] | 118 | 05:13:43 |
| #39 | Add | Search rituximab*[Title/Abstract] | 7943 | 05:05:53 |
| #37 | Add | Search "rituximab" [Supplementary Concept] | 6313 | 05:05:31 |

EmBase_ Rytuxymab_ICD_84.14.05.2012

Search History (58 searches) (Click to close)

| | Searches | Results |
|---|----------------------------|---------|
| 1 | exp rituximab/ | 26875 |
| 2 | "rituxim*".ti,ab,kw. | 12735 |
| 3 | "Mabther*".ti,ab,kw. | 202 |
| 4 | IDEC-C2B8.ti,ab,kw. | 63 |
| 5 | IDEC C2B8.ti,ab,kw. | 63 |
| 6 | IDECC2B8.ti,ab,kw. | 1 |
| 7 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 | 27712 |
| 8 | exp Sezary syndrome/ | 1585 |

| | | |
|----|---------------------------------|---------|
| 9 | "Sezar*".ti,ab,kw. | 1579 |
| 10 | "Syndrom*".ti,ab,kw. | 644295 |
| 11 | "Lymphom*".ti,ab,kw. | 119675 |
| 12 | "Erythroderm*".ti,ab,kw. | 2303 |
| 13 | "Diseas*".ti,ab,kw. | 2296380 |
| 14 | 10 or 11 or 12 or 13 | 2825841 |
| 15 | 9 and 14 | 1553 |
| 16 | 8 or 15 | 2016 |
| 17 | exp mycosis fungoides/ | 3939 |
| 18 | "Mycosi*".ti,ab,kw. | 6852 |
| 19 | "Fungoide*".ti,ab,kw. | 3565 |
| 20 | 18 and 19 | 3555 |
| 21 | Alibert-Bazin.ti,ab,kw. | 4 |
| 22 | "Aliber*".ti,ab,kw. | 50 |
| 23 | "Bazin*".ti,ab,kw. | 129 |
| 24 | 22 and 23 | 7 |
| 25 | 21 or 24 | 7 |
| 26 | "granulom*".ti,ab,kw. | 44158 |
| 27 | "fungoide*".ti,ab,kw. | 3565 |
| 28 | 26 and 27 | 138 |
| 29 | 17 or 20 or 25 or 28 | 4560 |
| 30 | exp peripheral T cell lymphoma/ | 1337 |
| 31 | "Lymphom*".ti,ab,kw. | 119675 |
| 32 | T-Cell.ti,ab,kw. | 193245 |
| 33 | "Periphera*".ti,ab,kw. | 379352 |
| 34 | 31 and 32 and 33 | 4603 |
| 35 | 30 or 34 | 4962 |
| 36 | "not classified".ti,ab,kw. | 778 |
| 37 | unspecified.ti,ab,kw. | 3944 |
| 38 | 36 or 37 | 4720 |
| 39 | 35 and 38 | 347 |
| 40 | exp large cell lymphoma/ | 12084 |
| 41 | "Lymphom*".ti,ab,kw. | 119675 |
| 42 | Large-Cell.ti,ab,kw. | 11226 |
| 43 | Large Cell.ti,ab,kw. | 11226 |
| 44 | 42 or 43 | 11226 |
| 45 | "Anaplasti*".ti,ab,kw. | 12817 |

| | |
|-------------------------------------|--------|
| 46 41 and 44 and 45 | 2944 |
| 47 40 or 46 | 12895 |
| 48 ALK-positive.ti,ab,kw. | 493 |
| 49 47 and 48 | 354 |
| 50 ALK-negative.ti,ab,kw. | 232 |
| 51 47 and 50 | 197 |
| 52 exp cutaneous T cell lymphoma/ | 6707 |
| 53 "Cutaneou*".ti,ab,kw. | 101540 |
| 54 31 and 32 and 53 | 5252 |
| 55 52 or 54 | 9025 |
| 56 38 and 55 | 116 |
| 57 16 or 29 or 39 or 49 or 51 or 56 | 6076 |
| 58 7 and 57 | 112 |

Cochrane_ Rytuxymab_ICD_84.14.05.2012

Rytuxymab_ICD_84.14.05.2012

| ID | Search | Hits |
|-----|---|--------|
| #1 | (rituxim*):ti,ab,kw | 621 |
| #2 | (mabther*):ti,ab,kw | 32 |
| #3 | (#1 OR #2) | 622 |
| #4 | MeSH descriptor Sezary Syndrome explode all trees | 5 |
| #5 | (Sezar*):ti,ab,kw | 13 |
| #6 | (Syndrom*):ti,ab,kw or (Lymphom*):ti,ab,kw or (Erythroderm*):ti,ab,kw or (Diseas*):ti,ab,kw | 151458 |
| #7 | (#5 AND #6) | 6 |
| #8 | (#4 OR #7) | 6 |
| #9 | MeSH descriptor Mycosis Fungoides explode all trees | 27 |
| #10 | (Mycosi*):ti,ab,kw and (Fungoide*):ti,ab,kw | 45 |
| #11 | (Alibert-Bazin):ti,ab kw | 0 |
| #12 | (Aliber*):ti,ab,kw and (Bazin*):ti,ab,kw | 0 |
| #13 | (granulom*):ti,ab,kw and (fungoide*):ti,ab kw | 0 |
| #14 | (#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13) | 45 |

| | | |
|-----|---|--------|
| #15 | MeSH descriptor Lymphoma, T-Cell, Peripheral explode all trees | 3 |
| #16 | (Lymphom*):ti,ab,kw and (T-Cell):ti,ab,kw and (Periphera*):ti,ab,kw | 48 |
| #17 | (#15 OR #16) | 48 |
| #18 | (not classified):ti,ab,kw | 736798 |
| #19 | (#17 AND #18) | 48 |
| #20 | MeSH descriptor Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic explode all trees | 7 |
| #21 | (Lymphom*):ti,ab kw and (Large-Cell):ti,ab,kw and (Anaplasti*):ti,ab,kw | 29 |
| #22 | (ALK-positive):ti,ab,kw | 1 |
| #23 | (ALK):ti,ab,kw and (positive):ti,ab,kw | 10 |
| #24 | (#20 OR #21) | 29 |
| #25 | (#22 OR #23) | 10 |
| #26 | (#24 AND #25) | 3 |
| #27 | (ALK-negative):ti,ab kw | 0 |
| #28 | (ALK):ti,ab,kw and (negative):ti,ab,kw | 3 |
| #29 | (#27 OR #28) | 3 |
| #30 | (#24 AND #29) | 1 |
| #31 | MeSH descriptor Lymphoma, T-Cell, Cutaneous explode all trees | 46 |
| #32 | (Lymphom*):ti,ab,kw and (T-Cell):ti,ab,kw and (Cutaneou*):ti,ab,kw | 65 |
| #33 | (#31 OR #32) | 88 |
| #34 | (unspecified):ti,ab,kw | 523 |
| #35 | (#34 AND #33) | 0 |
| #36 | (#35 OR #30 OR #26 OR #19 OR #14 OR #8) | 95 |
| #37 | (#36 AND #3) | 1 |
