



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy
wykorzystaniu produktu leczniczego
MabThera[®] (rytuksymab)**

- leczenie podtrzymujące po co najmniej
II linii terapii indukcyjnej
u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0447

Warszawa, styczeń 2012

Zastosowane skróty:

ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> - przeszczep komórek krwiotwórczych
b/d	brak danych
CD	ang. <i>cluster of differentiation</i> - receptory CD limfocytów
CDCC	ang. <i>complement-dependent cellular cytotoxicity</i> - cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CHOP	Schemat chemioterapii: cyklofosamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
CI	ang. <i>confidence interval</i> - przedział ufności
CR	ang. <i>complete response/remission</i> – całkowita odpowiedź na leczenie/całkowita remisja
CRR	ang. <i>complete response rate</i> - całkowity odsetek odpowiedzi
CRu	ang. <i>complete response unconfirmed</i> - całkowita odpowiedź niepotwierdzona
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> - chłoniak rozlany z dużych komórek B
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> - Europejska Agencja ds. Leków
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
FL	ang. <i>Follicular Lymphoma</i> - chłoniak grudkowy
GLSG	ang. <i>German Low Grade Lymphoma Study Group</i>
HHV-8	ang. <i>Human Herpesvirus 8</i> ; ludzki wirus opryszczki typu 8
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> - ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; iloraz hazardów; hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka, ryzyko zdrowotne
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> - Ocena Technologii Medycznych
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> - Międzynarodowy Wskaźnik Progностyczny
ITT	ang. <i>Intention-to-Treat</i> - analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	ang. <i>Intravenously</i> - dożylnie
MCL	ang. <i>mantle cell lymphoma</i> - chłoniak z komórek płaszczka
MD	ang. <i>mean difference</i> - średnia różnic
mCR	ang. <i>molecular Complete Response</i> - molekularna odpowiedź całkowita
mRR	ang. <i>molecular Remission Rate</i> - odsetek remisji molekularnych

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>
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> - liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> - iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie eksponowanej na dany czynnik lub interwencję i szansy wystąpienia tego stanu w grupie nieeksponowanej (kontrolnej)
ORR	ang. <i>Overall Response Rate</i> - ogólna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>Overall Survival</i> - całkowity czas przeżycia
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p	Wartość p/współczynnik istotności statystycznej - prawdopodobieństwo, z jakim zaobserwowana lub większa różnica pomiędzy badanymi grupami może być dziełem przypadku, przy założeniu, że w rzeczywistości różnica ta nie istnieje
PBL	Przewlekła białaczka limfatyczna, chłoniak plazmablastyczny (ang. <i>plasmablastic lymphoma</i>)
PD	ang. <i>progressive disease</i> – choroba postępująca
PFS	ang. <i>Progression Free Survival</i> - czas przeżycia wolny od progresji choroby
PML	ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i> - postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa
PP	ang. <i>per protocol</i> – grupa chorych uwzględniona w protokole badania klinicznego
PR	ang. <i>Partial Response/ Remission</i> - częściowa odpowiedź/ remisja
PRES	ang. <i>Posteriori Reversible Encephalopathy Syndrome</i> - zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
QALYs	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> - lata życia skorygowane jakością
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia chorych
R-CHOP	Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią CHOP
R±CHOP	CHOP lub R-CHOP
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> - randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>Response Duration</i> - czas trwania odpowiedzi na leczenie
REAL	ang. <i>Revised European-American Lymphoma</i> - klasyfikacja chorób rozrostowych układu chłonnego
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

RR, RRR	ang. <i>Relative Risk, Relative Risk Reduction</i> - ryzyko względne, redukcja ryzyka względnego
RR	ang. <i>Response Rate</i> - odsetek odpowiedzi na leczenie
RR	ang. <i>Remission Rate</i> - odsetek remisji
SD	ang. <i>Stable Disease</i> – choroba stabilna
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; średnia ważona różnica

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny	12
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	16
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	17
2.2.1. Istotność wnioskowanej technologii medycznej	18
2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych	19
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	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	24
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych	24
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych	25
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	26
3. Opinie ekspertów	28
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	30
4.1. Rekomendacje kliniczne	30
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	32
5. Finansowanie ze środków publicznych	33
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	33
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	36
6. Wskazanie dowodów naukowych	37
6.1. Analiza kliniczna	37
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	37
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	40
6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych	42
6.1.4. Wyniki analizy klinicznej	45

6.1.4.1.	Skuteczność kliniczna.....	45
6.1.4.1.1.	Informacje z raportu (zweryfikowane i uzupełnione przez analityków AOTM).....	45
6.1.4.1.2.	Inne odnalezione informacje.....	46
6.1.4.2.	Bezpieczeństwo	49
6.1.4.2.1.	Informacje z raportu	49
6.1.4.2.2.	Inne odnalezione informacje	50
6.1.4.3.	Jakość życia	54
6.1.4.3.1.	Inne odnalezione informacje.....	54
6.2.	Analiza ekonomiczna.....	54
6.2.1.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	63
6.2.2.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	63
6.2.2.1.	Informacje z raportu	63
6.2.2.2.	Inne odnalezione informacje.....	66
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	67
6.3.1.	Metodologia oceny	67
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	70
6.3.3.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	70
6.3.3.1.	Informacje z raportu	70
6.3.3.2.	Informacje z innych źródeł	71
6.3.4.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	71
7.	Podsumowanie	73
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny	73
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	73
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	75
8.	Piśmiennictwo.....	80
9.	Załączniki	83

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 2012-02-29

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej

Z pisma zlecającego: „**Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (MabThera®).**” Doprecyzowanie zlecenia zgodnie z dalszą korespondencją z MZ: „**Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab).**”

Typ zlecenia:

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

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

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

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

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

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

Nie dotyczy

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

Priorytet zdrowotny – choroby nowotworowe

Data sporządzenia wniosku:

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku:

Nie dotyczy

Oceniana technologia medyczna:

MabThera® (rytuksymab)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny):

Chłoniaki nieziarnicze – leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe

Zleceniodawca:

Minister Zdrowia (zlecenie z urzędu)

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** 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 05.01.2010, znak: MZ-PL-460-8365-161/GB/09.

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

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

Zatem niniejszy raport dotyczy leczenia podtrzymującego po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab). Raport ten został opracowany na podstawie kompletu analiz dostarczonego przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego zawierającego następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe. [REDAKTOWANE], luty 2011;
- Analiza kliniczna oparta o przegląd systematyczny, dla zastosowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe. [REDAKTOWANE], wrzesień 2010;
- Analiza ekonomiczna stosowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe. [REDAKTOWANE], marzec 2011;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla zastosowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe. [REDAKTOWANE], marzec 2011.

Stosowanie rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne, jest zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) MabThera.

Zgodnie z klasyfikacją ICD10 Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia (stan na styczeń 2012 r.), chłoniaki nieziarnicze grudkowe mają przyporządkowany kod **C82**. Jest możliwe również, że pewna liczba chorych jest przydzielana do kodu **C85** - inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych.

Zgodnie z korespondencją z NFZ, rytuksymab w leczeniu chłoniaków nieziarniczych grudkowych **finansowany** jest w **pojedynczych** przypadkach w ramach **katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii** oraz TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, natomiast **leczenie większości pacjentów zachodzi w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (TPZ) „Leczenie chłoniaków złośliwych”** (program ten obejmuje dwa kody ICD10: C82 oraz C83).

W ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” zgodnie z kodem C82 mogą być leczeni pacjenci, u których występuje potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, a w przypadku zastosowania monoterapii – oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznova po chemioterapii. Jak wynika ze schematu dawkowania zawartego w w/w TPZ, rytuksymab w leczeniu chłoniaków grudkowych podawany może być na kilku etapach choroby, w tym w leczeniu podtrzymującym u chorych w fazie nawrotu lub oporności na leczenie – zgodnie z programem: „u świadczeniobiorców chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem” schemat dawkowania leku to „375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat”. Warto zauważyć, że zgodnie z aktualną ChPL, leczenie indukcyjne, po którym można zastosować leczenie podtrzymujące rytuksymabem, nie jest określone jako „chemioterapia bez lub z rytuksymabem”. Treść ChPL w tym zakresie jest następująca: „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 ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat”.

Inne możliwości zastosowania leku w ramach TPZ to:

- u świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni – 8 podań;
- u świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego raz w tygodniu, przez 4 tygodnie;
- u świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu ze schematem CHOP co 21 dni – 8 podań.

Ocena świadczenia opieki zdrowotnej w odniesieniu do innych etapów leczenia chłoniaków nieziarniczych grudkowych dokonana w oparciu o komplety analiz dostarczonych przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego – 1. Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP lub CVP) w terapii chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III/IV stopniu zaawansowania, wcześniej nieleczonych, oraz 2. Rytuksymab w leczeniu podtrzymującym po I linii terapii indukcyjnej chorych na chłoniaki grudkowe – została przedstawiona odpowiednio w raportach nr AOTM-OT-0291 oraz AOTM-OT-0446. Monoterapię rytuksymabem u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznovy po chemioterapii oceniono w raporcie skróconym nr AOTM-OT-0449. Natomiast ocena rytuksymabu w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 w oparciu o komplet analiz dostarczonych przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego – Zastosowanie produktu leczniczego MabThera[®] (rytuksymab) w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (ang. *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*, DLBCL) z dodatnim antygenem CD20 (leczenie indukcyjne, I linia terapii) – została zawarta w raporcie nr AOTM-OT-0448.

Źródło: AW-5, AW-6, AW-7, AW-8, <http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php? mod=formmod& op=welcome>

2.1. Problem zdrowotny

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

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

Klasyfikacja nieziarniczych nowotworów układu chłonnego wg WHO (wersja z 2008 r.) 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

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

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

Stopień	Charakterystyka
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I) lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
II/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE)
III/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

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 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.

Zgodnie z treścią korespondencji z Ministrem Zdrowia, tematem dalszych rozważań będą chłoniaki grudkowe.

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

Tab. 2. Stopniowanie patomorfologiczne chłoniaka grudkowego (FL)

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

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

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

Epidemiologia

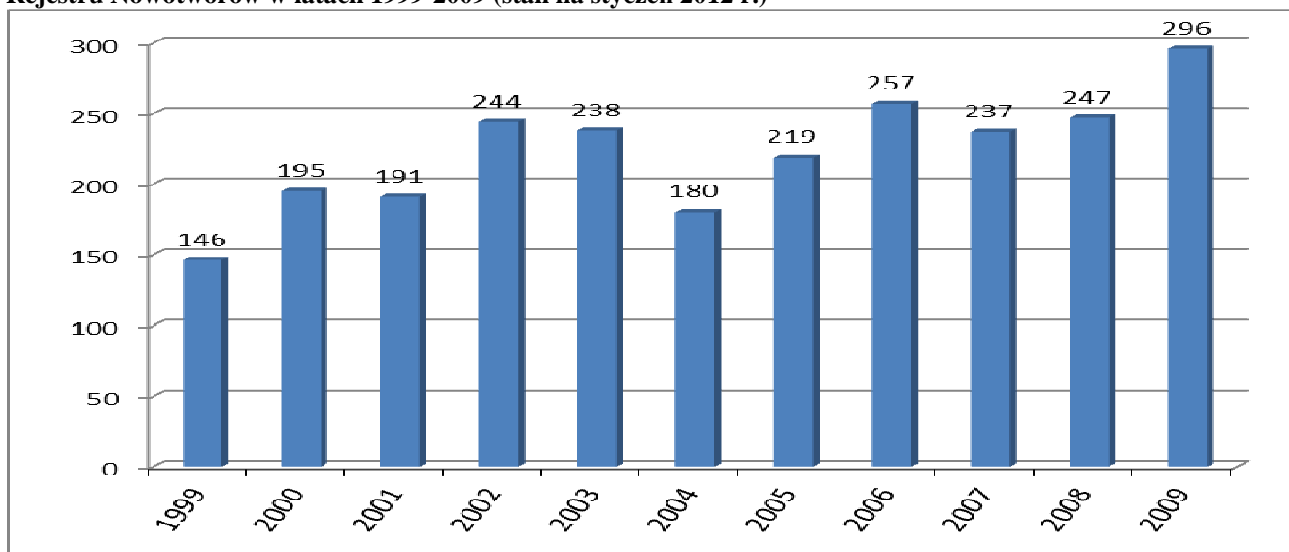
Poniżej przedstawione są dane epidemiologiczne w odniesieniu do chłoniaków nieziarniczych grudkowych uzyskane z Krajowego Rejestru Nowotworów (stan na styczeń 2012 r.). Przy interpretacji tych danych należy mieć na uwadze fakt, że wartości prezentowane przez KRN są często niedoszacowane, ponadto w związku ze specyfiką rozpatrywanej choroby (m.in. problemy związane z diagnostyką różnicową), istnieje ryzyko niewłaściwego zakwalifikowania chorego do danego kodu ICD10.

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

Tab. 3. Roczne liczby zachorowań na chłoniaka grudkowego dla rozpoznania C82 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na styczeń 2012 r.)

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

Wykres 1. Liczba zachorowań na chłoniaka grudkowego dla rozpoznania C82 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na styczeń 2012 r.)

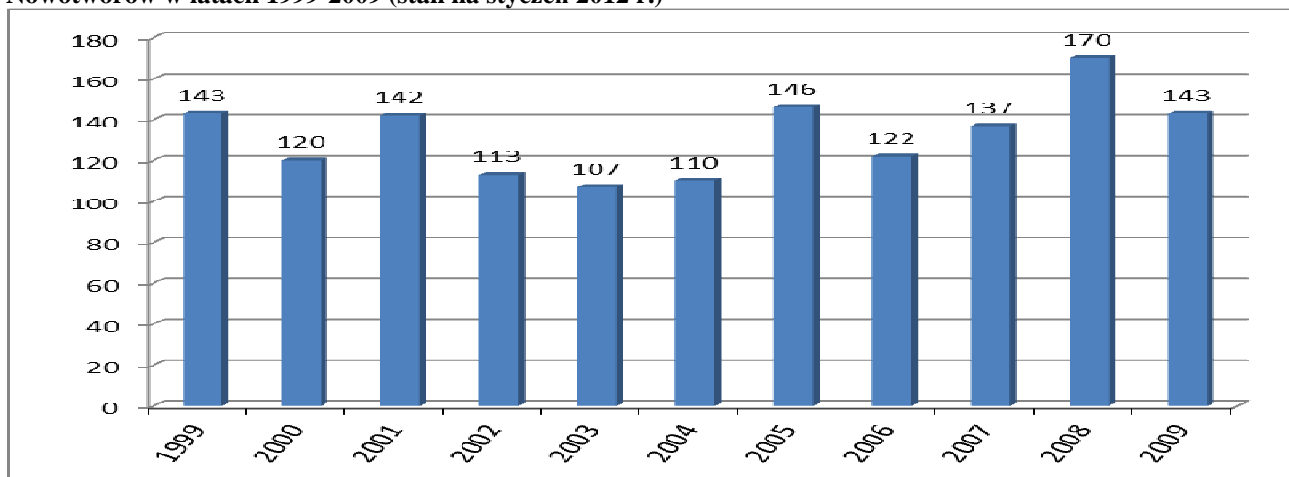


Roczne liczby zgonów na chłoniaka grudkowego dla rozpoznania C82 zgodnie z danymi KRN przedstawia tab. 4. oraz wykres 2 poniżej.

Tab. 4. Roczne liczby zgonów na chłoniaka grudkowego dla rozpoznania C82 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na styczeń 2012 r.)

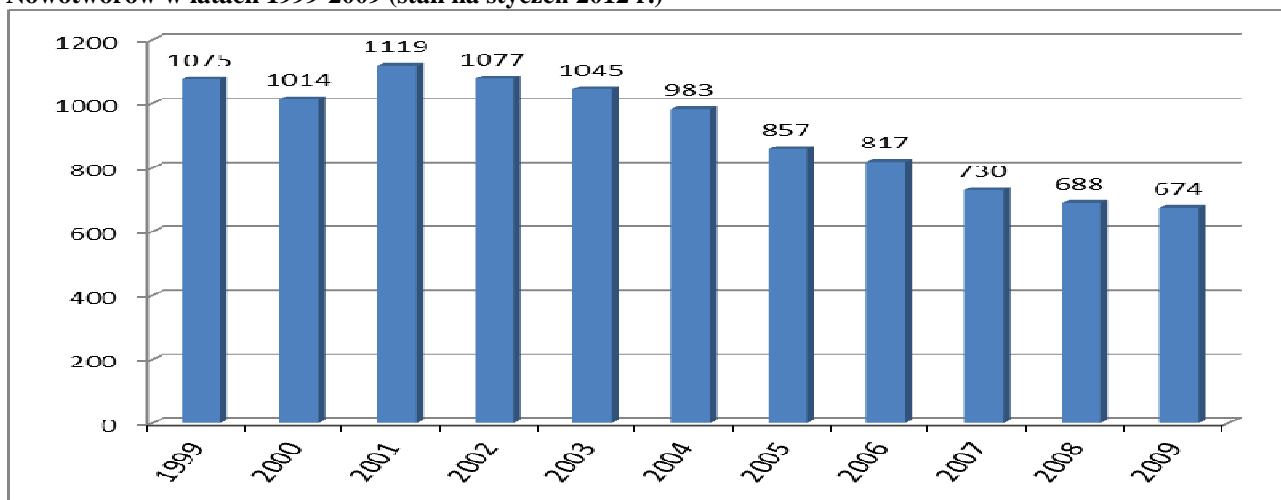
Rok	1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009	
	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K
Roczna liczba zgonów	8	8	6	4	8	5	7	4	6	4	5	5	7	7	6	5	7	6	9	7	7	6
Łącznie	143		120		142		113		107		110		146		122		137		170		143	
Wzrost/spadek w stosunku do roku poprzedniego			-16%		18%		-20%		-5%		3%		33%		-16%		12%		24%		-16%	
Średni wzrost liczby zgonów	2%																					

Wykres 2. Liczba zgonów na chłoniaka grudkowego dla rozpoznania C82 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na styczeń 2012 r.)

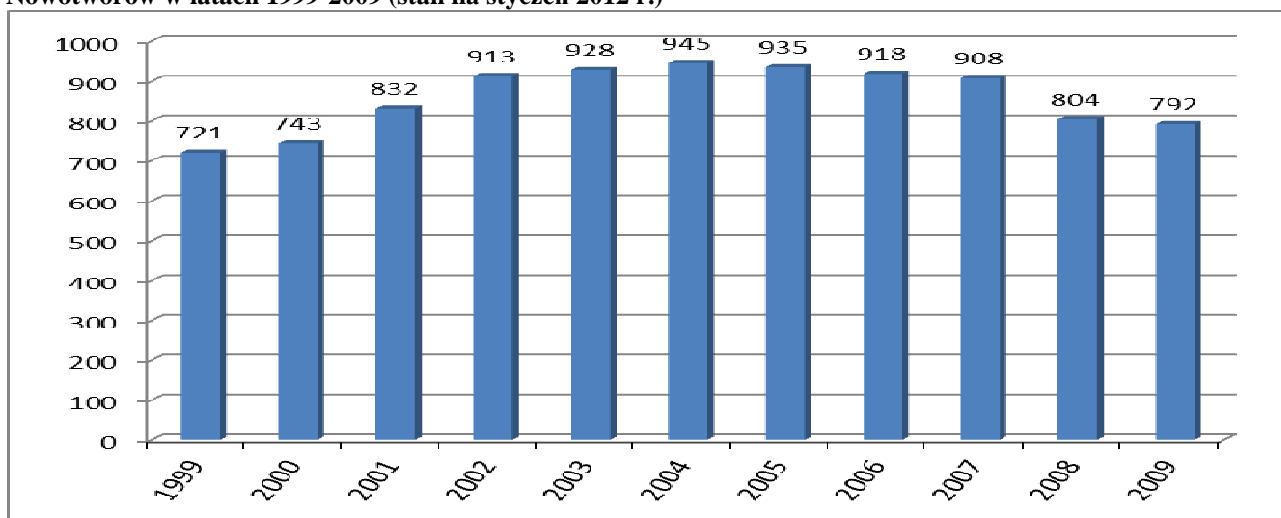


Ze względu na fakt, że pewna część chorych na chłoniaki grudkowe zamiast do kodu C82 może być zakwalifikowana do kodu C85, poniżej przedstawiono wykres 3 przedstawiający roczne liczby zachorowań oraz wykres 4 przedstawiający roczne liczby zgonów chorych zakwalifikowanych do kodu C85.

Wykres 3. Roczne liczby zachorowań na chłoniaka dla rozpoznania C85 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na styczeń 2012 r.)



Wykres 4. Roczne liczby zgonów na chłoniaka dla rozpoznania C85 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na styczeń 2012 r.)



Etiopatogeneza

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

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

W patogenezie istotną rolę odgrywają zaburzenia genetyczne. Najczęstsze nieprawidłowości w materiale genetycznym dotyczą translokacji, w wyniku których dochodzi do wzmocnienia onkogenów oraz mutacji

i delecji genów supresorowych, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń regulacji cyklu komórkowego, różnicowania i dojrzewania komórek.

Rozpoznanie

Ostateczne rozpoznanie ustala się wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego (pobiera się cały węzeł lub fragment zajętego narządu). Ocenę histopatologiczną należy rozszerzyć o badanie immunofenotypowe, które różnicuje chłoniaki. Zastosowanie swoistych przeciwciał monoklonalnych pozwala na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego:

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

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

Leczenie

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

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

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

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

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

Źródło: 28, 29, 33, 36, AW-1, AW-11, AW-12, AW-13, AW-14

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

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

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

	Przed wczesny 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
█* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	X^				
█* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	X^^	X^^	X^^	X^^	X^^
█ (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	X	X	X	X	X
█* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	X	X	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”

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

Źródło: AW-9

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

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

Źródło: AW-5, AW-10

2.2.1. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

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

Tab. 6. 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
█* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	X^	X^	X^	
█* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	X^^	X^^	X^^	X^^
█ (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	X^^^	X^^^	X^^^	
█*			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: „ze względu na średni wiek występowania choroby (>ok 65 r.ż.) terapia rytuksymab plus chemioterapia i leczenie podtrzymujące rytuksymabem należy do ratujących życie, ale nie prowadzi do pełnego wyzdrowienia. Łączne zastosowanie indukcji rytuksymab i chemioterapia z następowym leczeniem podtrzymującym rytuksymabem odradza konieczność zastosowania kolejnej terapii przeciwichłoniakowej przy braku istotnego zwiększenia toksyczności”

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

Źródło: AW-9

2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych

Leczenie chłoniaków nieziarniczych zostało opisane w pkt. 2.1. W rozpatrywanym wskazaniu klinicznym świadczeniami alternatywnymi są postępowania/technologie medyczne bez rytuksymabu. Postępowania te zostały opisane w punkcie 2.3.2.

2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

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

Ponadto, według raportu sporządzonego na podstawie danych Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLGR) w okresie 01.01.2007 - 30.06.2007 rozpoznano 2 078 przypadków chłoniaków. Chłoniaka grudkowego rozpoznano w 90 przypadkach, co stanowiło około 4,3% wszystkich rozpoznanych w tym okresie chłoniaków.

Zgodnie z danymi z DGL NFZ, do leczenia chłoniaków złośliwych zgodnie z kodem C82 i C83 w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego rocznie kwalifikowanych jest ok. 1800 pacjentów począwszy od 2009 r. Zapisy TPZ wskazują, że rytuksymab w leczeniu chłoniaków grudkowych może być podawany na kilku etapach choroby (patrz pkt 2 niniejszego raportu), jednakże na podstawie danych liczbowych z DGL NFZ nie można wywnioskować, ilu pacjentów cierpiących na chłoniaka grudkowego zgodnie z kodem C82 otrzymało lek w ramach terapii podtrzymującej po co najmniej II linii terapii indukcyjnej, który to przypadek rozpatrywany jest w niniejszym raporcie.

Źródło: 28, 33, AW-7

Według ekspertów klinicznych:

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

Źródło: AW-9

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

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

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L01X C02, przeciwciała monoklonalne.

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

rodzajów receptorów Fcγ, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Wskazania rejestracyjne:

- **Chłoniaki nieziarnicze (NHL)** – leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią; **leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne**; w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii; leczenie chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosamid, 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 nieziarniczych chłoniakach grudkowych:

- Terapia skojarzona - zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/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 dożylny raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.

W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki nieziarnicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem MabThera w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylny jeden raz w tygodniu przez 4 tygodnie.

Przeciwwskazania:

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

Źródło: AW-10

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

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

W leczeniu podtrzymującym po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u chorych na chłoniaki grudkowe lek uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w lipcu 2006 r. Raport oceniający w przedmiotowej sprawie zawiera opis badań klinicznych **EORTC 20981**, **GLSG-FCM**, **LYM-5** oraz **SAKK 35/08** uwzględnionych w niniejszej analizie.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne na czas nieokreślony.

Źródło: AW-10, www.ema.europa.eu




2.3.1.2. Wskazania, których dotyczy ocena

Nieziarnicze chłoniaki grudkowe – leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe.

2.3.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

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

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

	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie
 *	<p>Wszystkie chłoniaki nieziarnicze z komórek B z ekspresją cząsteczki CD20 (tj. wyłączając szpiczaka plazmocytozy, ale włączając makroglobulinemię Waldenstroema). Obejmuje to rocznie w Polsce parę tysięcy ludzi, przy czym chorobowość jest tu trudno określić, gdyż nie prowadzone są statystyki. Ponadto, niektóre przypadki chłoniaka Hodgkina (z naciekiem limfocytów).</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 płaszczka (MCL), chłoniak grudkowy (FL), chłoniak strefy brzeżnej węzłowy, pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową (MALT), chłoniak strefy brzeżnej śledzionowy z komórek B, chłoniak limfoplazmatyczny, chłoniaki z komórek B na tle reaktywacji wirusa EBV, chłoniak limfoblastyczny z komórek B (głównie dzieci).</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 płaszczka, chłoniaka strefy brzeżnej, MALT, limfoplazmocytozy, Burkitta, makroglobulinemii Waldenstroema i złośliwych chorób immunoproliferacyjnych np. PTLD.</p> <p>W odniesieniu do opisu, chorobowość wynosi 16/100 000 (opis PT 8/2010 NFZ). Według danych</p>

	<p>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 rocznie). Ze wznową procesu co roku leczymy kolejne 400 chorych, z których ¾ wymaga następnego leczenia podtrzymującego. Chłoniak rozlany z dużych komórek B, to ok. 1700 nowych zachorowań rocznie (wg badania PLRG 26% z chłoniaków), z których nie więcej niż 10% wymaga leczenia II rzutu 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 PTLN, należą do rzadkości – parędziesiąt zachorowań rocznie). Dane o częstotliwości 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>
█*	<p>Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią jest obecnie uznawany za leczenie standardowe w chłoniakach rozlanych z dużych komórek B (DLBCL) oraz w przewlekłej białaczce limfocytowej (CLL). Zapadalność na te choroby w Polsce jest trudna do dokładnej oceny, ale biorąc pod uwagę statystyki wykonane w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej (DLBCL: ok. 30% wszystkich przypadków; CLL: ok. 4 nowe przypadki na 100 tys. osób), zachorowalność na te choroby można w przybliżeniu szacować na ok. 1000-1500 osób rocznie każda (szacunek własny). Spośród tych osób leczenia wymagają wszystkie osoby z rozpoznaniem DLBCL (8 kursów R-CHOP co 3 tygodnie) oraz ok. 1/3 chorych na CLL (rytuksymab skojarzony z analogiem puryn i lekiem alkilującym – 4-6 kursów co 4 tygodnie; pozostałe 2/3 to pacjenci bez wskazań do leczenia i ci, u których będzie zastosowany chlorambucyl).</p> <p>Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią jest też możliwy do zastosowania u pacjentów z innymi chłoniakami z dojrzałych komórek B (zwłaszcza makroglobulinemia Waldenströma, chłoniak z komórek płaszczą i chłoniak strefy brzeżnej), nie jest to jednak leczenie standardowe i liczba pacjentów kwalifikujących się do niego jest niemożliwa do oszacowania nawet w przybliżeniu.</p>
█	█

*ekspert zgłosił konflikt interesów

Źródło: AW-9

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

Komparatory, które zostały wskazane przez autorów dostarczonej do AOTM analizy to obserwacja pacjentów. W opinii analityków AOTM dobór ten jest prawidłowy.

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

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

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

Ekspert	Opinia
---------	--------

█* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Immunochemioterapia wielolekowa (z rytuksymabem), chemioterapia wielolekowa, intensywne submieloablacyjna immunochemioterapia wielolekowa (z wysokimi lub średnimi dawkami metotreksatu +/- arabinozydu cytozyny), intensywne 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
█ (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	- strategia <i>watch and wait</i> u około 1/3 noworozpoznanych chorych na FL - schematy rytuksymab-chemioterapia (CVP, CHOP, FC, chlorambucil, bendamustyna, FMC), rytuksymab w monoterapii w leczeniu podtrzymującym i w pewnych przypadkach wznowy lub oporności wraz z leczeniem podtrzymującym.
█*	Rytuksymab 375 mg/m ² co 3 miesiące przez 2 lata
█	U pacjentów <60 lat uzasadnione jest rozważenie leczenia wysoko-dawkowego z autotransplantacją komórek krwiotwórczych, co ma charakter konsolidacji
█*	Obserwacja, ale jak badania wykazały wyniki są gorsze w porównaniu ze stosowaniem rytuksymabu
█	█

*ekspert zgłosił konflikt interesów

Źródło: AW-9

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

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

Ekspert	Opinia
█* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Można sobie wyobrazić stosowanie zamiast rytuksymabu innych przeciwciał anti-CD20, ale są one znacznie droższe. Poza tym, już obecnie w badaniach klinicznych są leki biopodobne i ich wprowadzenie powinno wiązać się ze zmniejszeniem ceny tego leku
█* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Przeciwciała anti-CD20 nowej generacji w przypadku ich zarejestrowania i potwierdzenia skuteczności (np. GA-101)
█ (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Brak jest alternatywnych technologii, które byłyby zgodne z europejskim i światowym standardem
█*	W chwili obecnej nie ma dla niej alternatywy
█	U pacjentów <60 lat możliwe zastosowanie leczenia wysoko-dawkowego z autotransplantacją komórek krwiotwórczych. Nie wyklucza to leczenia podtrzymującego po AHSCT
█*	Obecnie nie ma
█	█

*ekspert zgłosił konflikt interesów

Źródło: AW-9

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

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

Ekspert	Opinia
██████████* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Najtańsza technologia to podanie chemioterapii bez rytuksymabu, co jednak jest znacząco mniej skuteczne.
██████████* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Metody jak w tab. 8 bez rytuksymabu
██████████ (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	- stosowane do momentu wprowadzenia rytuksymabu schematy: CVP, FC lub CHOP - włączanie chorych do badań klinicznych
██████████* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	W chwili obecnej nie ma dla niej alternatywy
██████████	Polichemioterapia bez przeciwciała monoklonalnego, radioterapia; wyniki są gorsze niż przy stosowaniu skojarzenia polichemioterapii z przeciwciałem monoklonalnym
██████████* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Jeśli weźmie się pod uwagę wyniki leczenia to nie ma takiej technologii
██████████	██████████

*ekspert zgłosił konflikt interesów

Źródło: AW-9

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

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

Ekspert	Opinia
██████████* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Obecnie skojarzenia rytuksymabu z chemioterapią są uważane za najbardziej skuteczne w leczeniu chłoniaków z komórek B
██████████* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Jak w tab. 8
██████████ (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Dla większości wskazań brak jest alternatywnych technologii, które byłyby zgodne z europejskim i światowym standardem. Ewentualną alternatywą dla leczenia podtrzymującego w chłoniakach o niższej dynamice może być konsolidująca radioimmunoterapia
██████████* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	W chwili obecnej wnioskowana technologia (rytuksymab) jest uznana za najskuteczniejszą
██████████	Leczenie bez podawania przeciwciała monoklonalnego jest mniej skuteczne
██████████* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Rytuksymab
██████████	██████████

*ekspert zgłosił konflikt interesów

Źródło: AW-9

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

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

Ekspert	Opinia
██████████* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Zalecane leczenie to skojarzenie rytuksymabu z chemioterapią. Zalecenia Polskiej Unii Onkologii
██████████* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Jak w tab. 8
██████████ (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Jak w tab. 11
██████████* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Wnioskowana technologia jest obecnie zalecana w Polsce do stosowania w rutynowej praktyce klinicznej (z uwzględnieniem ograniczeń wynikających z zasad jej finansowania przez NFZ)
██████████	Zalecenia wymieniają leczenie podtrzymujące rytuksymabem
██████████*	Rytuksymab

*ekspert zgłosił konflikt interesów

Źródło: AW-9

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

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

Nr Stanowiska RK oraz Rekomendacji Prezesa	Data	Świadczenie	Wskazanie	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko RK nr 40/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 30/2011	23.05.2011	Zevalin (ibrytumomab tiuksetan)	Chłoniaki grudkowe	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) „leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin® (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 nieziarniczny	Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.	Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy użyciu produktu leczniczego Levact® (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w omawianym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.
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.	nd
-----------------------------	------------	---	--	----

Źródło: <http://www.aotm.gov>

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

Nr Stanowiska RK oraz Rekomendacji Prezesa AOTM	Data	Wskazanie	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko RK nr 94/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 79/2011	07.11.2011	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.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej 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.

Źródło: <http://www.aotm.gov>

3. Opinie ekspertów

Stanowiska własne w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii:

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

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

- [REDAKTOR] (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia, ekspert zgłosił konflikt interesów):

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

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

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

- [REDAKTOR] (ekspert zgłosił konflikt interesów):

Ze względu na powołane wyżej dane piśmiennictwa, wskazujące że zastosowanie technologii wnioskowanej pozwala uzyskać istotne przedłużenie OS i PFS po terapii co najmniej II linii, a więc okresu, w którym remisja choroby pozwala choremu na względnie niezaburzone funkcjonowanie społeczne i pełnienie ról społecznych, w tym zawodowych, uważam, że wnioskowana technologia winna być finansowana ze środków publicznych.

Uważam, że powyższe udowodnione korzyści zdrowotne przeważają nad ryzykiem związanym ze zwiększoną podatnością na infekcje wynikającą z wielomiesięcznego stosowania rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym.

- [REDACTED]

Uważam, że finansowanie rytuksumabu w leczeniu podtrzymującym po co najmniej II liniach terapii indukcyjnej jest uzasadnione wynikami badań.

- [REDACTED] **(ekspert zgłosił konflikt interesów):**

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

- [REDACTED]

[REDACTED]

Źródło: AW-9

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Tab. 15. Wykaz odnalezionych rekomendacji klinicznych

Kraj/region	Organizacja	Rok wydania rekomendacji	Rekomendacje pozytywne
Rekomendacje kliniczne			
USA	NCCN	2011	X
Europa	ESMO	2010	X
Wielka Brytania	NICE	2010	X
Polska	PUO	2009	X

Źródło: opracowanie własne na podst.: AW-11, AW-12, AW-13, AW-14

Polska Unia Onkologii (PUO) 2009

Kryteria/wskazania do rozpoczęcia leczenia w chłoniaku grudkowym:

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

Leczenie choroby nawrotowej

- w przypadku nawrotu choroby należy ponownie ustalić, czy istnieją wskazania do leczenia przeciwnowotworowego, analogicznie jak przed podjęciem leczenia pierwszej linii;
- priorytetowym postępowaniem jest włączenie chorego do kontrolowanego badania klinicznego;
- wybór metody leczenia jest indywidualny, w zależności od aktualnej sytuacji klinicznej. Jeżeli istnieje prawdopodobieństwo uzyskania ponownej remisji, należy rozważyć opcje leczenia reindukcyjnego, analogicznie jak w pierwszej linii. Aktywność immunochemioterapii w leczeniu drugiej linii jest większa od samej chemioterapii;
- autotransplantacja komórek krwiotwórczych po leczeniu mieloablacyjnym jest standardową metodą postępowania konsolidującego w 2 lub 3 remisji choroby (całkowitej lub częściowej) u chorych kwalifikujących się do tej metody leczenia, czyli osób młodych, w przypadkach wczesnego nawrotu (< 6 miesięcy remisji) oraz średniego lub wysokiego ryzyka;
- autotransplantację w pierwszej całkowitej remisji można rozważyć jako opcję leczenia konsolidującego w przypadkach średniego lub wysokiego ryzyka w chwili rozpoznania;
- allotransplantację komórek krwiotwórczych od zgodnego dawcy rodzinnego lub osoby niespokrewnionej po pełnej lub zredukowanej mieloablacji można rozważyć jako opcję w drugiej lub kolejnej remisji choroby (całkowitej lub częściowej);
- w przypadkach nawrotu opornego na leczenie niewskazane jest dążenie do wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych — auto– lub allogenicznych, poza kontrolowanym badaniem klinicznym;

- **leczenie podtrzymujące rytuksymabem (w dawce 375 mg/m² i.v. co 2-3 miesiące x 12–8, 2 lata leczenia) wydłuża czas trwania ponownie uzyskanej remisji i przeżycie chorych, niezależnie od wcześniejszego zastosowania rytuksymabu, w leczeniu reindukcyjnym;**
- dodatkową opcję stanowi radioimmunoterapia z zastosowaniem tiuksetanu ibritumomabu znakowanego itrem 90, którą można rozważać w każdej fazie leczenia drugiej lub kolejnej linii, zwłaszcza jeżeli nie planuje się autotransplantacji komórek krwiotwórczych.

Źródło: AW-13, <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>

USA, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011

Leczenie nawrotów i chłoniaków odpornych na leczenie

W drugiej linii leczenia należy zastosować tę samą chemioterapię co w przypadku II-IV stadium choroby, radioimmunoterapię lub nową chemioterapię (z lub bez rytuksymabu). U pacjentów nieodpowiadających na leczenie, chłoniak grudkowy może przekształcić się w agresywnego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.

Terapia po remisji choroby

Opcje leczenia: radioimmunoterapia, rytuksymab lub obserwacja. Radioimmunoterapia jest zwyczajowo stosowana w terapii podtrzymującej po pierwszej remisji choroby, w którym to przypadku rytuksymab winien być stosowany tylko w ramach randomizowanych badań klinicznych. **Jeżeli remisja wystąpi po drugiej linii leczenia należy zastosować leczenie podtrzymujące rytuksymabem.**

Źródło: AW-11, <http://www.nccn.com/cancer-treatment/non-hodgkins-lymphoma/follicular-lymphoma.html>

European Society for Medical Oncology (ESMO) 2010

Leczenie przy nawrotach choroby

Wybór terapii ratunkowej zależy od skuteczności poprzedniego leczenia. W przypadku wczesnych nawrotów (<12 miesięcy) należy stosować programy nie wykazujące odporności krzyżowej – fludarabina po CHOP. Rytuksymab należy dołączyć jeśli wcześniejsze leczenie z użyciem przeciwciał przyniosło ponad 6-miesięczną remisję.

Opcje postępowania:

- Radioimmunoterapia – dla starszych pacjentów z przeciwwskazaniami dla chemioterapii, w przeciwnym razie powinna być stosowana jako konsolidacja.
- **Leczenie podtrzymujące rytuksymabem przez okres do 2 lat ma korzystny profil skutków ubocznych i (na podstawie wyników metaanalizy) znacznie wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby oraz wykazuje silną tendencję w kierunku wydłużenia przeżycia całkowitego w przypadku choroby nawrotowej.**
- Konsolidacja niemieloablacyjna z przeszczepem autologicznych komórek macierzystych wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby.
- Przeszczepienie allogenicznych komórek macierzystych (opcjonalnie).

Źródło: AW-12, http://annonc.oxfordjournals.org/content/20/suppl_4/iv119.full

Wielka Brytania, National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2010

Rytuksymab jest **rekomendowany**:

- w monoterapii w leczeniu chłoniaka grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania u pacjentów opornych na chemioterapię lub w razie drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, jeśli inne formy leczenia nie przyniosły efektu;

- w terapii podtrzymującej u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem;
- w skojarzeniu z chemioterapią jako terapia reindukcyjna u pacjentów z nawrotem chłoniaka grudkowego.

Rekomendacje NICE opierają się o wyniki badań rejestracyjnych (EORTC 20981; GLSG-FCM), uwzględnionych przez podmiot odpowiedzialny oraz opisanych w niniejszym raporcie.

Źródło: AW-14, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA137guidance.pdf>

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Wielka Brytania, National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2010, Boland 2009

Biorąc pod uwagę, iż stosowanie monoterapii rytuksymabem jako leczenia podtrzymującego ma potwierdzony potencjał do wydłużenia remisji choroby, oraz ze względu na brak alternatywnych metod leczenia na tym etapie terapii, leczenie podtrzymujące rytuksymabem jest rekomendowane. Stosowanie rytuksymabu jako podtrzymania w porównaniu z obserwacją jest także opcją efektywną kosztowo i łączy się ze wskaźnikiem ICUR w wysokości około £13 000 per QALY. Obliczenia przeprowadzono w oparciu o wyniki badania EORTC 20981.

Źródło: AW-14, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA137guidance.pdf>

Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2006

Rytuksymab **rekomendowany** jest:

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

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

Źródło: AW-15

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

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Przedmiotowe świadczenie opieki zdrowotnej stanowi świadczenie gwarantowane na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 31 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. z 2009 r. Nr 140, poz. 1148 z późn. zm.) (w załączniku w części I „Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych oraz warunki ich realizacji”).

Warunki realizacji świadczenia określa zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. Opis programu zawarty jest w załączniku nr 9: **Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie chłoniaków złośliwych”** (aktualizacja – zarządzenie 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. bez zmian treści TPZ).

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

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

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

Zgodnie z dalszą korespondencją z NFZ (pismo nr NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/DDK z 10.02.2012 r.), **leczenie rytuksymabem większości pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze grudkowe zachodzi w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”**, natomiast lek finansowany jest także w **pojedynczych przypadkach w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”**. Zauważyć należy, że zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 15 lutego 2010 r. zmieniającym rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, rytuksymab dla rozpoznania ICD10 C82 nie jest uwzględniony w załączniku nr 2 część A „Wykaz substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem według ICD – 10”.

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

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

ICD-10	2009		2010		2011	
	Liczba unikalnych numerów PESEL	Wartość wykonanych świadczeń	Liczba unikalnych numerów PESEL	Wartość wykonanych świadczeń	Liczba unikalnych numerów PESEL	Wartość wykonanych świadczeń

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

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

Ponadto, zapisy TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” wskazują, że rytuksymab w leczeniu chłoniaków grudkowych może być podawany na kilku etapach choroby, jednakże na podstawie danych liczbowych z DGL NFZ nie można wywnioskować, ilu pacjentów cierpiących na chłoniaka grudkowego zgodnie z kodem C82 otrzymało lek w ramach leczenia podtrzymującego po co najmniej II linii terapii indukcyjnej.

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

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

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

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

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

Źródło: AW-5, AW-6, AW-7

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

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

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

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

Źródło: AW-8

6. Wskazanie dowodów naukowych

Raport niniejszy został opracowany na podstawie kompletu analiz dostarczonego przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego zawierającego następujące analizy:

1. „Analizę problemu decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe.” [redacted], luty 2011.
2. „Analizę kliniczną opartą o przegląd systematyczny, dla zastosowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe”. [redacted], wrzesień 2010.
3. „Analizę ekonomiczną stosowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe” [redacted], marzec 2011.
4. „Analizę wpływu na system ochrony zdrowia dla zastosowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe” [redacted], marzec 2011.

Źródło: AW-1, AW-2, AW-3, AW-4

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Metodologia podmiotu

Do przedstawionej przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono dwa otwarte, niezaślepione, wielośrodkowe RCT – *van Oers 2010* (EORTC 20981, międzynarodowe) oraz *Forstpointner 2006* (GLSG-FCM) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na wcześniejszą terapię, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne, w porównaniu z obserwacją tych chorych.

W obu włączonych próbach klinicznych przeprowadzono dwuetapową randomizację. Podczas I etapu randomizacji przydzielano chorych do grup otrzymujących odpowiednie leczenie indukcyjne: chemioterapia bez lub z rytuksymabem. Następnie chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne zostali poddani drugiej randomizacji, podczas której przydzielano ich do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące rytuksymabem lub do grupy poddanej obserwacji.

Okres leczenia po pierwszej randomizacji, czyli po terapii indukcyjnej wynosił 18 i 16 tygodni odpowiednio w badaniu *van Oers 2010* i *Forstpointner 2006*. Mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia po drugiej randomizacji, czyli po leczeniu podtrzymującym wynosiła 6 lat (72 miesiące) w badaniu *van Oers 2010* i 26 miesięcy w badaniu *Forstpointner 2006*.

Liczba chorych na chłoniaki grudkowe poddanych drugiej randomizacji (zakwalifikowanych do leczenia podtrzymującego bądź obserwacji) wynosiła 334 w badaniu *van Oers 2010* i 105 w badaniu *Forstpointner 2006*.

W badaniu *van Oers 2010* w ramach leczenia indukcyjnego podawano schematy R-CHOP (rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon) lub CHOP, natomiast w badaniu *Forstpointner 2006* podano schemat R-FCM (rytuksymab + fludarabina + cyklofosfamid + mitoksantron) lub FCM.

Dodatkowo włączono dwie publikacje – *Unterhalt 2006* i *van Oers 2006*, ale nie uwzględniono ich wyników ponieważ w pierwszej publikacji nie podano pełnej informacji opisującej badanie oraz przedstawiono te same wyniki co we włączonym badaniu *Forstpointner 2006*, natomiast w drugiej podano dane dla grupy chorych z badania *van Oers 2010* dla krótszego okresu obserwacji.

Tabela poniżej przedstawia zestawienie metodyki analizy efektywności klinicznej podmiotu odpowiedzialnego.

Tab. 21. Zestawienie metodyki analizy efektywności klinicznej podmiotu odpowiedzialnego

Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Włączone badania
Ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab), stosowanego w leczeniu podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe (FL), w fazie nawrotu lub oporności na wcześniejszą terapię, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem, w porównaniu z obserwacją tych chorych.	do września 2010	Populacja: chorzy na chłoniaki grudkowe (FL), w fazie nawrotu lub oporności na terapię, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem Interwencja: rytuksymab Komparatory: obserwacja Punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>), jakość życia chorych (QoL, ang. <i>quality of life</i>), czas wolny do progresji choroby (PFS, ang. <i>progression free survival</i>), całkowita odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>overall response rate</i>)	1RCT – terapia indukcyjna R- CHOP lub CHOP + leczenie podtrzymujące R vs. terapia indukcyjna R- CHOP lub CHOP + obserwacja 1RCT – terapia indukcyjna R-FCM lub FCM + leczenie podtrzymujące R vs. terapia indukcyjna R-FCM lub FCM + obserwacja Kryteria wykluczenia: Populacja: niezgodna z kryteriami włączenia np. leczenie podtrzymujące po terapii indukcyjnej zastosowanej u chorych wcześniej nieleczonych, uzyskanie stabilizacji choroby (SD, ang. <i>stable disease</i>) zamiast odpowiedzi na leczenie indukcyjne, inny rodzaj nowotworu Interwencja: inna niż wymieniona Komparatory: niezgodny z założonym w analizie problemem decyzyjnym, inny niż wymieniony Punkty końcowe: nieistotne dla chorego, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.

Źródło: AW-2

Metodologia AOTM

W wyniku wyszukiwania od 1998 r. (data pierwszej rejestracji leku) do 28.11.2011 r. w bazach medycznych Pubmed, Embase, oraz Cochrane Library (*The Cochrane Controlled Trials Register*), przeprowadzonego przez analityków AOTM na potrzeby niniejszego raportu, oprócz 2 badań klinicznych odnalezionych przez podmiot odpowiedzialny (R-CHOP lub CHOP + leczenie podtrzymujące R vs. R-CHOP lub CHOP + obserwacja – badanie EORTC 20981, oraz R-FCM lub FCM + leczenie podtrzymujące R vs. R-FCM lub FCM + obserwacja – badanie GLSG-FCM), dodatkowo wyszukano:

- 1 RCT III fazy porównujące bezpośrednio leczenie przedłużone rytuksymabem z obserwacją – badanie SAAK 35/98 (publikacja *Ghielmini 2004* oraz *abstrakt Ghielmini 2009*);
- 1 RCT II fazy porównujące bezpośrednio korzyści płynące z terapii podtrzymującej rytuksymabem z ponownym leczeniem rytuksymabem w razie progresji choroby – badanie LYM-5 (publikacja *Hainsworth 2005*).

Badania te zostały przez podmiot wykluczone:

- badanie SAKK 35/98 - z powodu niewłaściwej populacji (chorzy zarówno wcześniej leczeni jak i nieleczeni, bez przedstawienia odrębnych wyników dla poszczególnych subpopulacji);
- badanie LYM-5 - z powodu niewłaściwej populacji (różne rodzaje nowotworów, bez przedstawienia odrębnych wyników dla poszczególnych podgrup).

W rzeczywistości wykluczone badanie SAKK 35/98 podaje wyniki z uwzględnieniem stratyfikacji na chorych wcześniej nieleczonych i leczonych. Również wykluczone badanie LYM-5 – wbrew twierdzeniom podmiotu – podaje wyniki z wyodrębnieniem podgrupy chorych na chłoniaka grudkowego.

Nieuwzględnienie wskazanych badań przez podmiot nie jest jednak znacznym uchybieniem, ponieważ ich wyniki mają ograniczoną wartość dowodową dla oceny skuteczności terapii podtrzymującej rytuksymabem po co najmniej II liniach terapii indukcyjnej, tyle że z innych względów: mała liczba pacjentów w podgrupach, inny schemat dawkowania rytuksymabu w podtrzymaniu – badanie SAKK 35/98, mała liczba pacjentów w badaniu, nierównowaga pomiędzy ramionami badania w histologii, ponowne leczenie po progresji jako komparator, inny schemat dawkowania rytuksymabu w podtrzymaniu – badanie LYM-5. Ograniczeniem dodatkowym jest kwestia typu i liczby wcześniejszych linii terapii indukcyjnej, jakiej zostali podani pacjenci włączeni do rozważanych badań, ponieważ raport niniejszy odnosi się do stosowania rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym po co najmniej II liniach terapii indukcyjnej. Zarówno w badaniu SAKK 35/98 jak i LYM-5 wszyscy pacjenci włączeni do badania poddani zostali początkowo standardowej terapii rytuksymabem, a więc wiadomo, że:

- w badaniu SAKK 35/98 podgrupa pacjentów wcześniej leczonych otrzymała co najmniej dwie linie leczenia, w tym co najmniej jedną linię chemioterapii i jedną linię samego rytuksymabu,
- w badaniu LYM-5 wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej dwie linie leczenia¹, w tym co najmniej jedną linię chemioterapii i jedną linię samego rytuksymabu .

Natomiast w badaniach podstawowych EORTC 20981 i GLSG-FCM wszyscy badani otrzymali co najmniej II linię chemioterapii bez lub z rytuksymabem przed podaniem terapii podtrzymującej.² Kolejną różnicą w założeniach było włączanie w badaniach SAKK 35/98 i LYM-5 do leczenia podtrzymującego także chorych z chorobą stabilną, a nie tylko całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie indukcyjne.

Z powyższych względów badania SAKK 35/98 i LYM-5 nie są do końca porównywalne z badaniami podstawowymi i należy traktować je jedynie jako wspierające stosowanie rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym po co najmniej II liniach terapii indukcyjnej. Ich uwzględnienie ma głównie na celu zilustrowanie, iż możliwe jest skuteczne stosowanie rytuksymabu w terapii podtrzymującej także w innych konfiguracjach niż rozpatrywana w badaniach podstawowych (np. po monoterapii rytuksymabem jako jednej z linii leczenia indukcyjnego).

W ramach wyszukiwania zidentyfikowane także 11 opracowań wtórnych (*Vidal 2009a; Vidal 2009b; Vidal 2009c; Vidal 2011; Keating 2011; Keating 2010; Freedman 2011; Ardeshtna 2007; Cheung 2007; van Oers 2007* oraz *Aksoy 2009*).

Odnaleziono ponadto publikację *Witzens-Harig 2009* przedstawiającą opis randomizowanego badania klinicznego oceniającego jakość życia pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące rytuksymabem po jednej lub więcej liniach leczenia, przy czym oceniani byli pacjenci z różnymi typami histologicznymi chłoniaków nieziarniczych (patrz punkt 6.1.4.3.1.). Publikacja ta spełnia kryterium wykluczenia dowodów (tabela poniżej), jednak podjęto decyzję o jej włączeniu do niniejszego raportu ze względu na bardzo

¹ Wszyscy pacjenci włączeni do badania byli wcześniej leczeni.

² Co jest zgodne z TPZ, wskazującym, że rytuksymab w fazie nawrotu lub oporności stosuje się u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne **po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem**. Tym niemniej ChPL nie ogranicza stosowania terapii podtrzymującej rytuksymabem tylko do sytuacji, gdy w terapii indukcyjnej stosowana była chemioterapia bez lub z rytuksymabem.

ograniczoną ilość danych dotyczących jakości życia pacjentów cierpiących na chłoniaki grudkowe i leczonych terapią podtrzymującą po co najmniej II linii terapii indukcyjnej.

Dodatkowo odnaleziono i opisano w raporcie jedno opracowanie – *Soini 2011* – stanowiące analizę ekonomiczną terapii podtrzymującej rytuksymabem u pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem grudkowym na gruncie fińskim (patrz punkt 6.2.2.2.).

Strategię wyszukiwania dowodów naukowych przeprowadzoną przez analityków AOTM przedstawia załącznik AW-17.

Tabela poniżej przedstawia metodykę analizy efektywności klinicznej AOTM.

Tab. 22. Zestawienie metodyki analizy efektywności klinicznej AOTM

Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Włączone badania kliniczne
<p>Ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab), stosowanego w leczeniu podtrzymującym chorych na FL, w fazie nawrotu lub oporności po co najmniej II liniach leczenia indukcyjnego, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne</p>	<p>Od 1998 do 28.11.2011</p>	<p>Populacja: chorzy na FL, w fazie nawrotu lub oporności na terapię, po co najmniej II liniach terapii indukcyjnej, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne</p> <p>Interwencja: rytuksymab w podtrzymaniu</p> <p>Komparatory: obserwacja</p> <p>Punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>), jakość życia chorych (QoL, ang. <i>quality of life</i>), czas wolny do progresji choroby (PFS, ang. <i>progression free survival</i>), całkowita odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>overall response rate</i>)</p>	<p>Badanie wcześniej odnalezione przez podmiot: <u>1RCT</u> – R-CHOP lub CHOP + leczenie podtrzymujące R vs. R-CHOP lub CHOP + obserwacja</p> <p><u>1RCT</u> – R-FCM lub FCM + leczenie podtrzymujące R vs .R-FCM lub FCM + obserwacja</p> <p>Badania odnalezione dodatkowo przez analityków AOTM: <u>1RCT (LYM-5)</u> – R-indukcja + leczenie podtrzymujące R vs. R-indukcja + R-re-indukcja (w czasie progresji chłoniaka)</p> <p><u>1RCT (SAKK 35/98)</u> – R-indukcja + leczenie podtrzymujące R vs. R-indukcja + obserwacja</p> <p>Kryteria wykluczenia: w toku wyszukiwania nie brano pod uwagę: - badań odnoszących się do innych wskazań dla zastosowania rytuksymabu w leczeniu chłoniaka grudkowego jak: leczenie indukcyjne pacjentów wcześniej nieleczonych, leczenie podtrzymujące po wyłączeniu I indukcyjnej w przypadku nawrotu choroby - badań biochemicznych/immunologicznych - badań jednoramiennych - badań nad dawkowaniem rytuksymabu - badań z liczbą pacjentów ≤ 30</p>

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

Analiza efektywności klinicznej dostarczona przez podmiot do AOTM jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych. Należy jednak zwrócić uwagę na następujące ograniczenia:

- A) dotyczące dowodów naukowych i poziomu ich wiarygodności:**
Ograniczenia omówione przez autorów analizy:

1. Włączone badania przedstawiają wyniki dla leczenia podtrzymującego rytuksymabem po uzyskaniu odpowiedzi na terapię indukcyjną z zastosowaniem schematów chemioterapii CHOP i FCM bez lub z rytuksymabem; brak jest badań dla innych schematów terapii indukcyjnej.
2. W badaniu *Forstpointner 2006* dla chorych na FL podano jedynie wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie, pozostałe wyniki podano łącznie dla chorych na FL i MCL.
3. Ze względu na heterogeniczność badań włączonych do analizy niemożliwe było wykonanie metaanalizy ich wyników.
4. W badaniu *Forstpointner 2006* przedstawiono wyniki dla populacji PP (ang. *per protocol* – grupa chorych uwzględniona w protokole badania klinicznego).

Pozostałe ograniczenia wg analityków AOTM:

5. Oba badania włączone do analizy klinicznej były badaniami niezaślepienymi. Taki charakter badań, zwłaszcza gdy komparatorem jest obserwacja, a badaną interwencją lek w postaci wlewu dożylnego, którego podanie wymaga hospitalizacji pacjenta, zwiększa ryzyko wypaczenia wyników.
6. W odniesieniu do przeżycia całkowitego wnioskowanie o skuteczności rytuksymabu powinno być bardzo ostrożne ze względu na nawrotowy charakter chłoniaków grudkowych, a zatem konieczność wdrażania kolejnych linii/etapów leczenia.
7. W badaniu *Forstpointner 2006* mediana okresu obserwacji po drugiej randomizacji wynosiła tylko 26 miesięcy, co jest niedługim okresem czasu biorąc pod uwagę możliwy czas trwania choroby (średnio do 8-10 lat od rozpoznania).
8. Badanie *van Oers 2010* bardzo skrótowo odnosi się do bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu, przedstawia dane tylko na temat występowania neutropenii oraz infekcji.
9. Populacje objęte rozważanymi badaniami nie są do końca spójne - patrz kryteria włączenia i wykluczenia obu badań w tab. 23 poniżej. Ponadto, w badaniu *Forstpointner 2006* schemat dawkowania rytuksymabu w ramach terapii podtrzymującej nie jest zgodny z ChPL i TPZ (2 cykle rytuksymabu podawane w 3 i 9 miesiącu od zakończenia terapii indukcyjnej, przy czym cykl składa się z 4 dawek po 375 mg/m² przez 4 kolejne tygodnie w badaniu *Forstpointner 2006* vs 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące do czasu progresji choroby lub maksymalnie przez okres dwóch lat zgodnie z ChPL i TPZ). Wobec powyższego łączna interpretacja wyników obu badań powinna być ostrożna.

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

B) dotyczące metodologii analizy podmiotu:

10. Niemożliwe było odtworzenie strategii wyszukiwania podmiotu. Podmiot zastosował także niewłaściwe filtry przy wyszukiwaniu dowodów naukowych w bazie PubMed i Embase (np. filtr *humans*).
11. Podmiot w sposób nieuzasadniony wykluczył niektóre publikacje, które powinny zostać uwzględnione (np. Vidal 2009a i b).

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

Źródło: AW-18

6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

Do analizy klinicznej włączono 2 randomizowane, otwarte badania (*van Oers 2010* i *Forstpointner 2006*) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na wcześniejszą terapię, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne, w porównaniu z obserwacją tych chorych. Chorzy w badaniu *van Oers 2010* w ramach terapii indukcyjnej otrzymywali schemat CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon) lub R-CHOP, natomiast w badaniu *Forstpointner 2006* schemat FCM (fludarabina + cyklofosfamid + mitoksantron) lub R-FCM. Tabela 23 poniżej przedstawia charakterystykę badań włączonych do analizy klinicznej dla rytuksymabu.

Tab. 23. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla rytuksymabu

Badanie	Populacja	Interwencje porównywane i liczba pacjentów	Czas i schemat obserwacji	Punkty końcowe	Badanie
<p>EORTC 20981</p> <p><i>van Oers 2010</i></p> <p><i>van Oers 2006</i></p>	<p>Główne kryteria włączenia i wykluczenia</p> <p><u>Pierwsza randomizacja</u></p> <p>Kryteria włączenia: wiek powyżej 18 lat; chłoniak grudkowy (w stanie zaawansowania od 1 do 3; z ekspresją antygenu CD20; stadium w momencie diagnozy III lub IV wg kryteriów Ann Arbor); nawrót lub oporność na leczenie, po maksymalnie 2 cyklach chemioterapii (nie zawierających antracyklin); cykl chemioterapii definiowany jako minimum 2 miesiące chemioterapii jednym lekiem (np. chlorambucylem) i/lub minimum dwa cykle chemioterapii złożonej (CVP lub analogami puryn); minimum jedna zmiana nowotworowa potwierdzona klinicznie lub radiologicznie; stan sprawności wg WHO 0, 1 lub 2</p> <p>Kryteria wykluczenia: wcześniejsza chemioterapia z antracyklinami, leczenie rytuksymabem lub auto/allogeniczny przeszczep komórek macierzystych; liczba komórek nowotworowych $10 \times 10^9/L$; transformacje histologiczne chłoniaka; infekcja HIV; objawowy chłoniak OUN; poziom przeciwciał IgG < 3g/L; współistniejące poważne choroby</p> <p><u>Druga randomizacja po sześciu cyklach terapii R+CHOP</u></p> <p>Kryteria włączenia: uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie indukcyjne</p> <p>Kryteria wykluczenia: poziom przeciwciał IgG < 3g/L i aktywne infekcje</p>	<p>terapia indukcyjna R-CHOP lub CHOP + leczenie podtrzymujące R N=167</p> <p>vs.</p> <p>terapia indukcyjna R-CHOP lub CHOP + obserwacja N=167</p>	<p>Okres obserwacji: okres leczenia po pierwszej randomizacji: 18 tygodni (6 cykli), mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia po drugiej randomizacji – 33,3 miesiące w publikacji <i>van Oers 2006</i>, mediana okresu obserwacji po drugiej randomizacji – 6 lat w publikacji <i>van Oers 2010</i></p>	<p>Oceniane w terapii indukcyjnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie indukcyjne: ORR, CR, PR; • stabilizacja choroby: SD; • progresja choroby: PD; <p><u>Dodatkowo oceniane w terapii indukcyjnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS mierzony od pierwszej randomizacji; • OS mierzone od pierwszej randomizacji; • profil bezpieczeństwa. <p>Oceniane w terapii podtrzymującej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS** <p><u>Dodatkowo oceniane w terapii podtrzymującej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-letnie przeżycie mierzone od drugiej randomizacji; • profil bezpieczeństwa. 	<p>Badanie typu IIA, randomizowane, wieloośrodkowe, (130 ośrodków), z analizą ITT. Ocena w skali Jadad: 3/5</p>
<p>GLSG[^]</p> <p><i>Forstpointner 2006</i></p> <p><i>Unterhalt 2006</i></p>	<p><u>Pierwsza randomizacja</u></p> <p>Kryteria włączenia: wiek minimum 18 lat; nawrotowy lub oporny chłoniak grudkowy (FL), chłoniak z komórek płaszczą (MCL), zdiagnozowane według kryteriów WHO; brak odpowiedzi lub nawrót po poprzedzającej chemioterapii (bez lub z rytuksymabem), lub nawrót po autologicznym przeszczepie komórek</p>	<p>terapia indukcyjna R-FCM lub FCM + leczenie podtrzymujące R N=52</p> <p>vs.</p> <p>terapia indukcyjna R-FCM lub FCM</p>	<p>Okres obserwacji: maksymalny czas leczenia – 16 tygodni, mediana czasu obserwacji 26 miesięcy (zakres: 1–64).</p>	<p>Oceniane punkty końcowe po leczeniu <u>inicjującym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR[#]: CR^{###}, PR^{###}, SD, PD^o, • czas trwania odpowiedzi, definiowany jako czas od końca terapii do progresji choroby lub śmierci. <p><u>Oceniane punkty końcowe po leczeniu podtrzymującym:</u></p>	<p>Badanie typu IIA, wieloośrodkowe (109 ośrodków) randomizowane, bez analizy ITT. Ocena w skali Jadad: 2/5</p>

	<p>macierzystych; Kryteria wykluczenia: ciąża lub laktacja; chorzy w wieku reprodukcyjnym nie stosujący skutecznych metod antykoncepcji <u>Dru ga randomizacja po czterech cyklach terapii R+FCM</u> Kryteria włączenia: uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie indukcyjne</p>	<p>+ obserwacja N=53</p>		<ul style="list-style-type: none"> • PFS, definiowany jako czas od początku leczenia do progresji choroby; nie podano wyników; • OS, definiowane jako czas od włączenia do badania, do śmierci (przedstawiony wspólnie dla FL i MCL); • profil bezpieczeństwa (przedstawiony wspólnie dla FL i MCL); • czas trwania odpowiedzi, definiowany jako czas od końca terapii do progresji choroby lub śmierci, podano wynik dla grupy chorych leczonych R-FCM w terapii indukcyjnej. 	
--	---	------------------------------	--	--	--

[^] German Low-Grade Lymphoma Study Group *ORR (ang. *overall response rate*, całkowita odpowiedź na leczenie), CR (ang. *complete remission*, całkowita remisja), PR (ang. *partial remission*, częściowa remisja), SD (ang. *stable disease*, choroba stabilna), PD (ang. *progressive disease*, choroba postępująca), PFS (ang. *progression free survival*, czas wolny od progresji choroby), OS (ang. *overall survival*, całkowite przeżycie), ** PFS definiowany jako okres pomiędzy drugą randomizacją a progresją choroby lub zgonem,[#] ORR zdefiniowana według kryteriów International Working Group, ^{##}eliminacja objawów choroby na minimum 4 tygodnie, ^{###}zmniejszenie objawów choroby o minimum 50% na minimum 4 tygodnie, ^o pojawienie się nowych objawów węzłowych lub pozawęzłowych lub powiększenie istniejących o minimum 25%.

6.1.4. Wyniki analizy klinicznej

6.1.4.1. Skuteczność kliniczna

6.1.4.1.1. Informacje z raportu (zweryfikowane i uzupełnione przez analityków AOTM)

Analizę skuteczności terapii podtrzymującej rytuksymabem w porównaniu z obserwacją chorych po leczeniu indukcyjnym R±CHOP na podstawie badania *van Oers 2010* przedstawia tabela poniżej.

Tab. 24. Analiza skuteczności terapii podtrzymującej rytuksymabem w porównaniu z obserwacją chorych po leczeniu indukcyjnym R±CHOP na podstawie badania *van Oers 2010*

Punkt końcowy		Istotna statystycznie przewaga terapii podtrzymującej rytuksymabem	Istotna statystycznie przewaga obserwacji chorych	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami
		OR/HR (95% CI lub wartość p)		
5-letnie przeżycie	ogółem	n/d	n/d	OR=1,58 (0,98; 2,52) HR=0,70 (0,48; 1,03)
	po schemacie CHOP	n/d	n/d	HR=0,59 (p=0,05)
	po schemacie R-CHOP	n/d	n/d	HR=0,80 (p=0,42)
PFS	ogółem	HR=0,55 (p<0,0001)	n/d	n/d
	po schemacie CHOP	HR=0,37 (p<0,001)	n/d	n/d
	po schemacie R-CHOP	HR=0,69 (p=0,043)	n/d	n/d
	po uzyskaniu PR	HR=0,58 (p<0,001)	n/d	n/d
	po uzyskaniu CR	HR=0,48 (p=0,003)	n/d	n/d

Na podstawie danych przedstawionych w badaniu wykazano, że 5-letnie przeżycie chorych osiągnięto u 74,3% pacjentów w grupie otrzymującej rytuksymab, natomiast w grupie poddanej obserwacji u 64,7% (p=0,07). Na podstawie obliczonego ilorazu szans [OR=1,58 (95% CI: 0,98-2,52)] stwierdzono, że prawdopodobieństwo uzyskania 5-letniego przeżycia w grupie rytuksymabu wynosi 158% prawdopodobieństwa w grupie obserwacji. **Różnica ta nie jest istotna statystycznie.** Na podstawie przedstawionego w badaniu hazardu względnego [HR=0,70, (95% CI: 0,48-1,03)] wykazano, że leczenie podtrzymujące rytuksymabem zmniejsza ryzyko zgonu o 30% względem grupy poddanej obserwacji – **różnica nieistotna statystycznie.** Wartość hazardu względnego (HR=0,59; p=0,05) dla chorych po terapii indukcyjnej CHOP wykazuje, że ryzyko zgonu jest mniejsze o 41% w grupie rytuksymabu niż w grupie obserwacji – **wartość na granicy istotności statystycznej.** W grupie po terapii indukcyjnej R-CHOP wartość hazardu względnego wyniosła (HR= 0,80; p=0,42). Zatem ryzyko zgonu jest mniejsze o 20% w grupie otrzymującej rytuksymab niż w grupie poddanej obserwacji – **wynik nieistotny statystycznie.**

Stwierdzono, że leczenie podtrzymujące rytuksymabem **istotnie statystycznie** zmniejsza ryzyko progresji choroby o 45% (HR=0,55; p<0,0001) w porównaniu z obserwacją chorych. Parametr ten był **istotny statystycznie** zarówno w podgrupie chorych leczonych wcześniej schematem CHOP (HR=0,37; p<0,001) jak i R-CHOP (HR=0,69; p=0,043) – a zatem stosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem po leczeniu indukcyjnym schematem CHOP lub R-CHOP zmniejsza ryzyko progresji choroby odpowiednio o 63% i 31% w stosunku do grupy chorych poddanych obserwacji. Podobnie u chorych, którzy osiągnęli częściową (HR=0,58; p<0,001) lub całkowitą (HR=0,48; p=0,003) remisję po terapii indukcyjnej zastosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem zmniejszyło ryzyko progresji choroby kolejno o 42% i 52% w porównaniu z obserwacją.

Analizę skuteczności terapii podtrzymującej rytuksymabem w porównaniu z obserwacją chorych po leczeniu indukcyjnym R-FCM na podstawie badania *Forstpointner 2006* przedstawia tabela poniżej.

Tab. 25. Analiza skuteczności terapii podtrzymującej rytuksymabem w porównaniu z obserwacją chorych na chłoniaka grudkowego po leczeniu indukcyjnym R-FCM na podstawie badania *Forstpointner 2006*

Punkt końcowy	Istotna statystycznie przewaga terapii podtrzymującej rytuksymabem	Istotna statystycznie przewaga obserwacji chorych	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami
	OR/HR (95% CI)		
Mediana czasu trwania odpowiedzi	p=0,035	n/d	n/d

Głównym punktem końcowym w badaniu *Forstpointner 2006* był czas trwania odpowiedzi na leczenie, definiowany jako czas od zakończenia terapii do progresji choroby lub śmierci chorego. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26 miesięcy, uzyskano znacząco dłuższy czas odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą rytuksymabem (mediana nie osiągnięto) w porównaniu z pacjentami nie otrzymującymi żadnego dalszego leczenia (mediana=17 miesięcy, $p<0.001$). Te wyniki jednakowoż są łączne dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz chłoniakiem z komórek płaszczka. Jeśli ograniczyć się do chorych na chłoniaka grudkowego po terapii reindukcyjnej R-FCM, mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie obserwacji wyniosła 26 miesięcy, natomiast w grupie poddanej terapii podtrzymującej rytuksymabem nie osiągnięto mediany tego punktu końcowego w czasie trwania badania. Zatem rytuksymab istotnie statystycznie wydłuża czas trwania odpowiedzi ($p=0,035$).

Mediana czasu przeżycia nie osiągnięto w trakcie trwania badania w żadnym z ramion. Proporcję pacjentów, którzy dożyli roku 3 oszacowano na 77% po terapii podtrzymującej rytuksymabem i 57% w przypadku zastosowania samej obserwacji pacjentów. Wynik nie jest istotny statystycznie ($p=0,100$) i dotyczy łącznie pacjentów z FL i MCL.

6.1.4.1.2. Inne odnalezione informacje

Poniżej przedstawiono dodatkowe informacje odnośnie skuteczności rytuksymabu w rozpatrywanym wskazaniu odnalezione przez analityków AOTM. Dane pochodzące z abstraktów oraz doniesień konferencyjnych zapisano kursywą ze względu na ich niższą wartość dowodową.

Wyniki badań pierwotnych

Badanie SAKK 35/98 – Ghielmini 2004 oraz Abstrakt: Ghielmini 2009

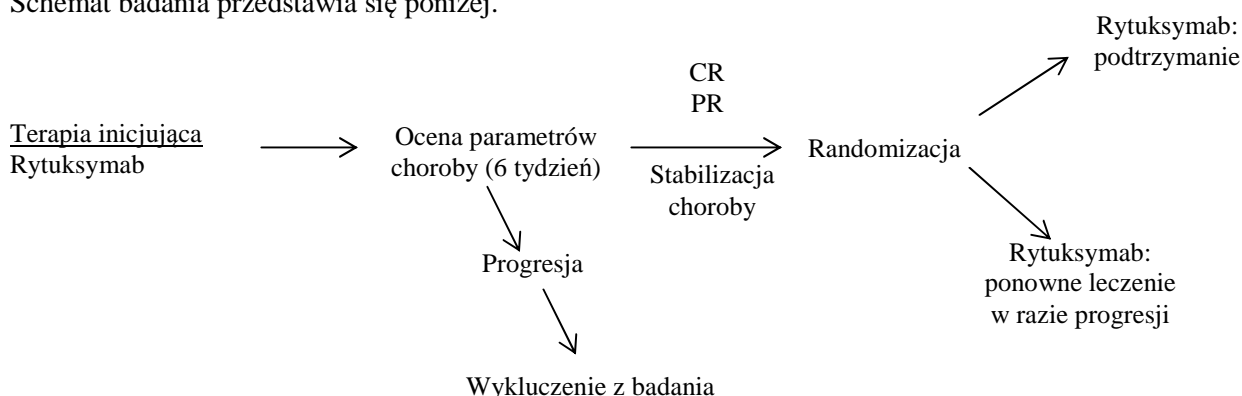
Badanie miało na celu porównanie standardowej terapii rytuksymabem do terapii wydłużonej u pacjentów z chłoniakiem grudkowym stopnia 1, 2 i 3 wg klasyfikacji REAL. Objęto zarówno chorych wcześniej leczonych jak i nieleczonych. Wszyscy pacjenci zostali poddani terapii rytuksymabem w dawce 375 mg/m² na tydzień przez 4 tygodnie. Lek podawano co 7±1 dnia. Pacjenci odpowiadający na leczenie lub z chorobą stabilną w tygodniu 12 (n=151) zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do braku dalszego leczenia lub dalszego leczenia rytuksymabem w dawce 375 mg/m² w tygodniu 12, oraz miesiącach 5, 7 i 9. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 36 miesięcy, przeżycie wolne od zdarzeń (podstawowy punkt końcowy) uległo wydłużeniu w grupie chorych poddanych dalszej terapii (11,8 vs 23,2 miesiąca, HR=0,61, 95% CI: 0,40-0,93). Przy rozwarstwieniu pacjentów na wcześniej leczonych i nieleczonych, efekt pozytywny jest mniej wyraźny u pacjentów wcześniej leczonych (10 vs 15 miesięcy, $p=0,081$ – wynik nieistotny statystycznie). Najlepsza odpowiedź całkowita wyniosła 77% (31% CR) w grupie dalej nieleczonej i 92% (52% CR) w grupie poddanej wydłużonej terapii rytuksymabem.

Zgodnie z dostępnym uaktualnieniem wyników badania (Abstrakt: Ghielmini 2009), przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 8,9 lat; mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (progresja, drugi guz lub zgon) wyniosła 13 miesięcy dla pacjentów poddanych obserwacji i 24 miesiące w grupie podtrzymywanej rytuksymabem ($p=0,0012$). W grupie poddanej obserwacji 10% badanych było wolnych od zdarzeń w 5 roku badania, odsetek ten spadł do 4% w roku 8, podczas gdy w grupie podtrzymywanej odsetki te wynosiły odpowiednio 26% i 18%. Brak danych odrębnych dla poszczególnych podgrup.

Badanie LYM-5 – Hainsworth 2005

Celem badania była ocena skuteczności terapii podtrzymującej rytuksymabem w porównaniu z ponownym leczeniem rytuksymabem w momencie wystąpienia progresji choroby.

Do badania włączeni zostali chorzy z chłoniakiem indolentnym wcześniej leczeni co najmniej jednym kursem chemioterapii. Na wstępie chorzy otrzymali rytuksymab w dawce 375 mg/m² na tydzień przez 4 kolejne tygodnie. W 6 tygodniu badania (2 od zakończenia terapii inicjującej rytuksymabem) przeprowadzono reewaluację stanu zdrowia i parametrów choroby u wszystkich badanych. Pacjenci z odpowiedzią na leczenie lub stabilizacją choroby (n=90) zostali przydzieleni losowo do terapii podtrzymującej rytuksymabem (375 mg/m² na tydzień przez 4 kolejne tygodnie w 6-miesięcznych odstępach czasowych do czasu progresji choroby lub podania 4 pełnych kursów rytuksymabu) lub do ponownego leczenia rytuksymabem w momencie wystąpienia progresji choroby [375 mg/m² tygodniowo przez 4 kolejne tygodnie, leczenie kontynuowano do czasu uzyskania remisji lub stabilizacji choroby (≥ 3 miesiące)]. Schemat badania przedstawia się poniżej.



CR- odpowiedź całkowita; PR- odpowiedź częściowa

Wyniki badania zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 26. Porównanie skuteczności leczenia – badanie LYM-5

Skuteczność	Rytuksymab - leczenie podtrzymujące (n = 44)	%	Rytuksymab - ponowne leczenie po progresji (n = 46)	%	p
Odpowiedzi na leczenie indukcyjne rytuksymabem					
Całkowita	4	9	0		
Częściowa	13	30	15	33	
Choroba stabilna	27	61	31	67	
Odpowiedź na kolejne leczenie					
Całkowita	12	27	2	4	0,007
Częściowa	11	25	14	31	bd
Stabilna	21	48	30	65	bd
Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), miesiące	31,3		7,4		0,007
3-letnie przeżycie	72		68		bd

Znaczne różnice w odpowiedzi całkowitej na kolejne leczenie (27% - leczenie podtrzymujące vs 4% - leczenie ponowne, p=0,007) oraz w medianie przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy leczeniem podtrzymującym a leczeniem ponownym (31,3 vs 7,4, p=0,007) wskazują na korzyści płynące z terapii podtrzymującej rytuksymabem. Tym niemniej wskazane jest prowadzenie dalszych badań mających na celu ustalenie optymalnego schematu leczenia paliatywnego dla chorych z chłoniakiem indolentnym.

Wyniki opracowań wtórnych

Vidal 2009a, Vidal 2009b, Vidal 2009c oraz Vidal 2011

Vidal 2009a: Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, No.:CD006552 oraz **Vidal 2009b:** Rituximab Maintenance for the Treatment of Patients with Follicular Lymphoma: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials, *Journal of the National Cancer Institute*, 101:248-255:

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), PubMed, EMBASE i LILACS celem zidentyfikowania randomizowanych badań klinicznych porównujących terapię podtrzymującą rytuksymabem do obserwacji, samego leczenia choroby nawrotowej (bez podtrzymania) lub innej terapii podtrzymującej u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudek. Włączone zostały badania opublikowane do czerwca 2007 r.

Odnaleziono i włączono do metaanalizy cztery RCT opisane w niniejszym raporcie: EORTC 20981, GLSG-FCM, SAKK 35/98 oraz LYM-5. **W subpopulacji pacjentów chorych na chłoniaki grudek poddanych terapii podtrzymującej po co najmniej II liniach terapii indukcyjnej zaobserwowano znaczące wydłużenie przeżycia całkowitego (HR=0,58, 95% CI: 0,42-0,79 – wynik istotny statystycznie) w porównaniu z pacjentami tylko obserwowanymi.** Efekt pozytywny był przy tym bardziej widoczny właśnie w subpopulacji pacjentów poddanych terapii podtrzymującej po nawrocie choroby niż w grupie pacjentów podtrzymywanych po I linii terapii indukcyjnej (HR=0,68, 95% CI: 0,37-1,25 – wynik nieistotny statystycznie).

Wyniki przedstawione powyżej są zbieżne z zaprezentowanymi 2 lata później w publikacji **Vidal 2011**. Identyczne wyniki odnośnie skuteczności rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym uzyskano mimo przeprowadzenia wyszukiwania w innych bazach danych i z zastosowaniem odmiennej metodologii.³

Tym niemniej, została odnaleziona dodatkowa publikacja zawierająca uaktualnienie wyników metaanalizy opisanej w Vidal 2009a i b – **Vidal 2009c:** Response: Re: Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: Systematic review and meta-analysis of randomized trials, *Journal of the National Cancer Institute*, 101:1289-1290 – w związku z dostępnością danych z dłuższych okresów *follow-up* dla dwóch badań włączonych do metaanalizy, uaktualniony **hazard względny w subpopulacji pacjentów poddanych terapii podtrzymującej po co najmniej II liniach terapii indukcyjnej wyniósł HR=0,66, 95% CI: 0,50-0,87 – wynik istotny statystycznie.**

Komentarz analityka: Powyższe opracowania wtórne (Vidal 2009a i b) zostały przez podmiot wykluczone z powodu niewłaściwej populacji (chorzy wcześniej leczeni i nieleczeni). Działanie to uznaje się za nieuzasadnione, ponieważ w publikacji wyniki zostały podane odrębnie dla poszczególnych podgrup pacjentów ze względu na liczbę wcześniej zastosowanych terapii indukcyjnych.

Tym niemniej do zaprezentowanych wyników metaanalizy, wykazujących istotność statystyczną odnośnie najważniejszego z punktów końcowych – przeżycia całkowitego – należy podchodzić z ostrożnością. W metaanalizie posłużono się bowiem i przypisano najwyższą wagę wynikom badania EORTC 20981 na podstawie publikacji *van Oers* z 2006 r., gdzie hazard względny dla podtrzymania rytuksymabem w porównaniu z obserwacją wyniósł **0,52, p=0,011 – wynik istotny statystycznie.** Na podstawie danych z dłuższego okresu obserwacji wiadomo jednak, że 5-letnie przeżycie w badanie EORTC 20981 wyniosło **HR=0,70, 95% CI:0,48-1,03 – wynik nieistotny statystycznie.** Z kolei w odniesieniu do wyników badań

³ Autorzy prowadzili wyszukiwanie w bazach Medline (za pomocą słów kluczowych: 'biologic therapy OR monoclonal antibodies OR immunotherapy OR interferon OR ibritumomab tiuxetan OR tositumomab OR rituximab' AND 'low grade lymphoma OR indolent lymphoma OR 'Lymphoma, Follicular' [MeSH]') oraz Cochrane Library (za pomocą słowa kluczowego 'lymphoma') celem zidentyfikowania przeglądów systematycznych randomizowanych badań klinicznych dla różnych typów immunoterapii stosowanych u chorych z chłoniakiem grudkowym. Wyszukiwanie dało 17 trafień, z czego do analizy włączono 11 przeglądów dotyczących indukcji, konsolidacji, podtrzymania i leczenia poprzedzającego terapię wysokodawkową.

GLSG-FCM, SAKK 35/98 oraz LYM-5 metaanaliza posłużyła się danymi niepublikowanymi, w tym dla badania SAKK 35/98 wskazującymi na istotność statystyczną. Nie znaleziono jednak opublikowanych opracowań, które potwierdzałyby uzyskanie takiego efektu.

Keating 2011 oraz Keating 2010

Celem przeglądu była ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa rytuksymabu w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową, chłoniaka grudkowego oraz chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. Badania kliniczne wyszukiwano w bazach danych: Medline, Embase oraz AdisBase. Włączono badania opublikowane od 1980 do 22 czerwca 2010 r. Populację stanowili chorzy na przewlekłą białaczkę limfocytową, pacjenci z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego o niskim stopniu złośliwości lub chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.

W odniesieniu do leczenia podtrzymującego rytuksymabem po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u chorych na chłoniaki grudkowe, leczenie rytuksymabem było efektywniejsze niż obserwacja w przypadku chorych z nawrotem lub opornych na leczenie, którzy odpowiedzieli na terapię CHOP (z lub bez rytuksymabu). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była znacznie dłuższa u pacjentów otrzymujących rytuksymab w ramach terapii podtrzymującej niż u chorych podanych samej obserwacji (51,5 miesiąca vs 14,9 miesiąca, $p < 0.001$). Odsetek przeżyć 3-letnich (85% vs 77%; $p < 0.05$), ale już nie 5-letnich (74% vs 65%), był znacznie wyższy u pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą rytuksymabem niż u tych poddanych samej obserwacji (należy przy tym zauważyć, że leczenie ratujące z zastosowaniem schematów zawierających rytuksymab zostało podane tylko 41% pacjentom z progresją, prawdopodobnie przyczyniając się do niewykazania istotnej różnicy pomiędzy grupami badanymi w przeżyciu 5-letnim).

Freedman 2011

Opracowanie jest zestawieniem najnowszych trendów w diagnozowaniu i leczeniu chłoniaków grudkowych. Odnośnie leczenia choroby nawrotowej zawiera omówienie badań SAKK 35/98, EORTC 20981 i GLSG-FCM.

Ardeshna 2007

Odnośnie terapii podtrzymującej u pacjentów wcześniej leczonych przegląd odnosi się wyłącznie do wyników badań EORTC 20981 i GLSG-FCM.

Cheung 2007

Opracowanie rekomenduje leczenie podtrzymujące rytuksymabem u chorych na przewlekłe chłoniaki, (również chłoniaki z komórek płaszczka) wcześniej leczonych za pomocą rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią lub rytuksymabem w monoterapii na podstawie już opisanych badań EORTC 20981, GLSG-FCM, SAKK 35/98 oraz LYM-5.

van Oers 2007

Opracowanie streszcza wyniki badań EORTC 20981, GLSG-FCM, SAKK 35/98 oraz LYM-5.

6.1.4.2. Bezpieczeństwo

6.1.4.2.1. Informacje z raportu

W raporcie podmiotu przedstawiono dane na temat działań niepożądanych pochodzące z jednego badania klinicznego (*van Oers 2010*) spośród dwóch włączonych do analizy efektywności klinicznej. Według producenta w badaniu *Forstpointner 2006* profil bezpieczeństwa nie został zaprezentowany w analizie, ponieważ został przedstawiony wspólnie dla chorych na FL i MCL.

Tab. 27. Parametry OR, RD i NNH dla występowania działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące rytuksymabem i grupie poddanej obserwacji, na podstawie badania *van Oers 2010*

Działania niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	Istotność statystyczna
	R±CHOP + rytuksymab N=167	R±CHOP + obserwacja N=167				
Neutropenia	19 (11,5)	10 (6,0)	2,02 (0,91; 4,48)	n/d	n/d	NIE
Infekcje	16 (9,7)	4 (2,4)	4,32 (1,41; 13,20)	0,07 (0,02; 0,12)	15 (9; 50)	TAK

Neutropenia w 3. i 4. stopniu nasilenia wystąpiła u 11,5% chorych w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące rytuksymabem i u 6% chorych w grupie poddanej obserwacji. Po obliczeniu ilorazu szans (OR = 2,02, 95% CI: 0,91; 4,48) stwierdzono, że szansa wystąpienia jednego przypadku neutropenii w grupie badanej wynosi 202% tej szansy w grupie kontrolnej – **różnica nieistotna statystycznie**.

Infekcje w 3. i 4. stopniu nasilenia wystąpiły u 9,7% chorych w grupie leczonej w podtrzymaniu rytuksymabem i u 2,4% chorych poddanych obserwacji. Obliczono, że szansa wystąpienia jednego przypadku infekcji w grupie badanej wynosi 432% tej szansy w grupie kontrolnej – **różnica istotna statystycznie**. Parametr NNH wyniósł 15, co oznacza, że zastosowanie u 15 chorych leczenia podtrzymującego rytuksymabem zamiast poddania ich obserwacji spowoduje wystąpienie jednego działania niepożądanego (infekcji w 3. lub 4. stopniu nasilenia) w okresie trwania leczenia.

Tab. 28. Parametry OR, RD, NNH dla przerwania terapii z powodu toksyczności w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące rytuksymabem i grupie poddanej obserwacji na podstawie badania *van Oers 2010*

Działania niepożądane	R±CHOP + rytuksymab N=167	R±CHOP + obserwacja N=167	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	Istotność statystycz na
Przerwanie terapii z powodu toksyczności n (%)	7 (4,2)	0 (0)	7,67 (1,72; 34,19)	0,04 (0,01; 0,07)	25 (15; 100)	TAK

Przerwanie terapii z powodu toksyczności wystąpiło u 7 (4,2%) chorych w grupie leczonej podtrzymująco rytuksymabem. Czterech chorych przerwało terapię z powodu nawracających infekcji oraz po jednym pacjencie z powodu ciężkiej neutropenii, arytmii komorowej i ogólnego niezadowolenia. Parametr NNH wyniósł 25, co oznacza, że podanie 25 chorym leczenia podtrzymującego rytuksymabem zamiast poddania ich obserwacji, spowoduje przerwanie terapii z powodu toksyczności u jednego chorego w okresie trwania badania.

6.1.4.2.2. Inne odnalezione informacje

Poniżej przedstawia się dodatkowe informacje odnośnie bezpieczeństwa rytuksymabu w rozpatrywanym wskazaniu odnalezione przez analityków AOTM.

Badania pierwotne:

Badanie *Forstpointner 2006*

Zdarzenia niepożądane obserwowano w czasie trwania odpowiedzi na leczenie co 3 miesiące w obu ramionach badania i nie zaobserwowano różnic o istotności statystycznej. Zdarzenia związane z reakcjami na wlew rytuksymabu stwierdzono w przypadku 8% cykli podtrzymania i w większości były to reakcje od łagodnych do umiarkowanych. Jeden pacjent przerwał leczenie rytuksymabem z powodu ostrych reakcji alergicznych.

Badanie LYM-5

W grupie podtrzymania rytuksymabem 2 pacjentów doświadczyło reakcji związanej z wlewem w stopniu 3. nasilenia, nie zaobserwowano takich powikłań w grupie ponownego leczenia rytuksymabem po progresji.

Dwóch pacjentów w grupie podtrzymania doświadczyło innych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. nasilenia (zmęczenie, neutropenia), dwóch pacjentów w grupie ponownego leczenia doświadczyło anemii oraz duszności w stopniu 3. każdy. Nie było hospitalizacji związanych z powikłaniami leczenia, żaden pacjent nie przerwał też z tego powodu udziału w badaniu.

Badanie SAKK 35/98

W czasie po indukcji oraz w okresie obserwacji zareportowano 4 ciężkie zdarzenia niepożądane w ramieniu obserwacji (infekcja, neuropatia, dwa przypadki rozwoju zmian złośliwych) i 9 w ramieniu podtrzymania (dwie infekcje, dwa przypadki komplikacji po zabiegu chirurgicznym, dwa przypadki zmian złośliwych, pneumopatia, agranulocytoza). Po fazie indukcji hematologiczne zdarzenia niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia występowały u 17% pacjentów w ramieniu obserwacji i u 18% w ramieniu podtrzymania, zdarzenia niehematologiczne w 3. lub 4. stopniu nasilenia występowały częściej w ramieniu podtrzymania (10%) niż w ramieniu obserwacji (3%).

Opracowania wtórne:

Vidal 2009a

Metaanaliza objęła 4 RCT porównujące leczenie podtrzymujące rytuksymabem po co najmniej II liniach terapii indukcyjnej z obserwacją. Dokładne dane odnośnie działań niepożądanych w 3. i 4. stopniu nasilenia dostępne były na podstawie 2 badań, które wykazały wyższy odsetek działań niepożądanych w grupie podtrzymywanej rytuksymabem w porównaniu z obserwacją (RR=1,52, 95% CI: 1,00-2,30). **W szczególności, u pacjentów leczonych rytuksymabem znacznie częściej występowały infekcje (RR=1,99, 95% CI 1,21-3,27). Efekt negatywny był jeszcze bardziej widoczny przy ograniczeniu analizy do ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z infekcjami (RR=2,90, 95% CI: 1,24-6,76).** Odsetek zdarzeń niepożądanych skutkujących koniecznością wykluczenia chorego z badania podano w jednym z RCT i był on wyższy w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące rytuksymabem.

Aksoy 2009

Opracowanie objęło wyniki 5 RCT 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. 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.

Inne informacje:

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniżej przedstawiono najczęstsze ciężkie działania niepożądane, jakie obserwowano u pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze oraz przewlekłą białaczkę limfocytową (inne wskazanie rejestracyjne 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 zakończonych zgonem pacjenta**. W pewnych przypadkach dochodziło do rozwoju choroby bez możliwości określenia jednoznacznej przyczyny.

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

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

- **Zaburzenia 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Reakcje na infuzję** – w trwających i planowanych badaniach klinicznych, ciężkie reakcje związane z infuzją będą monitorowane w dłuższych ramach czasowych. Rejestry: BSRBR, ARTIS i RABBIT gromadzą dane odnośnie poważnych powikłań związanych z infuzją.

- **Zakażenia HBV i zakażenia oportunistyczne** – w trwających i planowanych badaniach klinicznych zwraca się uwagę na raportowanie infekcji. Szacowanie częstości występowania infekcji (porównania

pomiędzy rytuksymabem a placebo) wykonywane jest na podstawie zbiorczej analizy z długoterminowej obserwacji pacjentów. Rejestry BSRBR, ARTIS i RABBIT gromadzą dane odnośnie infekcji i ich następstw.

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

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

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

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

- **Perforacje przewodu pokarmowego** – w trwających i planowanych badaniach klinicznych należy zwrócić szczególną uwagę na te przypadki. Rejestry BSRBR, ARTIS i RABBIT gromadzą dane odnośnie występowania ciężkich powikłań prowadzących do hospitalizacji, w tym powikłań związanych z perforacją przewodu pokarmowego. Informacje te zawarte będą w 6-cio miesięcznych raportach PSUR przygotowywanych przez podmiot.

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

Aktualizowane dane związane z bezpieczeństwem pozyskiwane rutynowo oraz w wyniki prowadzenia dodatkowych działań w zakresie monitorowania działań niepożądanych zgodnie z wymogami Planu Zarządzania Ryzykiem będą załączane każdorazowo do raportów PSUR produktu leczniczego MabThera.

Źródło: AW-19

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 wielogniskowa 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.

Źródło: AW-20

- **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: AW-21

6.1.4.3. Jakość życia

6.1.4.3.1. Inne odnalezione informacje

Poniżej przedstawia się dodatkowe informacje odnośnie jakości życia pacjentów stosujących rytuksymab w leczeniu podtrzymującym w rozpatrywanym wskazaniu odnalezione przez analityków AOTM.

Witzens-Harig 2009

Publikacja przedstawia wyniki randomizowanego badania klinicznego oceniającego jakość życia pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące rytuksymabem po jednej lub więcej liniach leczenia indukcyjnego, przy czym oceniani byli pacjenci z różnymi typami histologicznymi chłoniaków nieziarniczych z CD20+. Po ukończeniu chemo- lub radioterapii chorzy, którzy uzyskali częściową lub całkowitą odpowiedź, randomizowani byli do grupy A (n=47) – podtrzymania rytuksymabem (schemat dawkowania: 375mg/m² co 3 miesiące do dwóch lat) lub grupy B (n=44) – obserwacji. Wśród różnych typów chłoniaka nieziarniczego, chłoniak grudkowy występował u 16 pacjentów (5 w grupie A i 11 w grupie B). Najwięcej pacjentów w badaniu cierpiało na chłoniaka rozlanego (łącznie 38 pacjentów równo rozdzielonych w obu grupach). Badanie sponsorowane było przez Roche.

W badaniu zastosowano wypełniany przez pacjentów kwestionariusz EORTC QLQ-C30 uwzględniający trzy skale: ogólny stan zdrowia, stan funkcjonalny oraz symptomatyczny. Nie stwierdzono różnic w wynikach dla tych skal pomiędzy grupą stosującą rytuksymab w podtrzymaniu a grupą obserwowaną. Zaobserwowano natomiast pogarszający się trend w skali dotyczącej stanu funkcjonalnego i symptomatycznego pacjenta wraz ze wzrostem ilości podanych cykli rytuksymabu.

Zastosowano również dwa inne kwestionariusze: EQ-5D oceniający mobilność pacjenta, możliwość samoopieki, dzienną aktywność, ból i niepokój, oraz EQ-5D VAS oceniający ogólny stan zdrowia chorego. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami.

Do badania do leczenia indukcyjnego włączono 122 pacjentów, przy czym jakość życia oceniona została u 91 z nich. Zgodnie z założeniem analizy, wykluczani mieli być pacjenci z nawrotem choroby – takich osób ostatecznie było 12.

Źródło: 53

6.2. Analiza ekonomiczna

W celu oceny ekonomicznej stosowania produktu leczniczego MabThera podmiot przedstawił raport pt. „Rytuksymab w leczeniu podtrzymującym po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe – analiza ekonomiczna” ([redacted], luty 2011), [AW-3] którego autorami są [redacted].

Celem analizy jest porównanie opłacalności stosowania rytuksymabu (MabThera) do obserwacji w terapii podtrzymującej chorych na chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na wcześniejsze leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne chemioterapią z lub bez rytuksymabu. Problem decyzyjny sformułowany poprawnie i zgodnie z analizą efektywności klinicznej podmiotu. W szczególności, wybór komparatora oparto na przeprowadzonej uprzednio analizie problemu decyzyjnego [AW-1] oraz analizie efektywności klinicznej [AW-2].

Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) za świadczenia zdrowotne.

Horyzont czasowy analizy

Koszty i efekty zdrowotne związane z leczeniem podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe ujawniają się w ciągu całego życia tych chorych. W analizie ekonomicznej przyjęto zatem dożywotni horyzont czasowy.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności oraz dodatkowo – analizę kosztów efektywności. Efekty zdrowotne oszacowano w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz zyskanych lat życia (LYG). Wyniki analizy przedstawiono w postaci inkrementalnych kosztów dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oraz dodatkowego roku życia (ICER).

Modelowanie

W analizie zastosowano Model Markowa, w którym rozważano 4 stany:

1. Brak progresji choroby, faza leczenia indukcyjnego – chorzy pozostają w tym stanie do momentu zakończenia fazy indukcji i/lub uzyskania odpowiedzi na leczenie (przechodzą wówczas do stanu 2.) lub do momentu wystąpienia progresji choroby (stan 3.), bądź zgonu (stan 4.).
2. Brak progresji choroby, faza podtrzymująca – do stanu tego mogą przejść chorzy, którzy po zakończeniu fazy indukcji uzyskali odpowiedź na leczenie. Chorzy pozostają w tym stanie do momentu wystąpienia progresji choroby (stan 3.), zgonu (stan 4.) lub przez okres maksymalnie dwóch lat (pomimo braku progresji choroby).
3. Progresja choroby – do stanu tego przechodzą chorzy, u których doszło do progresji choroby w fazie indukcji lub podtrzymującej. Chorzy pozostają w tym stanie do zgonu (stan 4.).
4. Zgon – do tego stanu chory może przejść z każdego innego.

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

Autorzy analizy argumentują, że schemat leczenia indukcyjnego nie jest elementem różniącym w analizie i w związku z tym nie jest istotne, który schemat leczenia indukcyjnego zostanie w niej uwzględniony. W analizie ekonomicznej zakładają więc stosowanie schematu R-CHOP w leczeniu indukcyjnym II linii (na podstawie opinii ekspertów klinicznych w Polsce w fazie indukcji najczęściej stosuje się schematy uwzględniające rytuksymab ze skojarzeniem CHOP [AW-1]; w badaniu EORTC 20981 [AW-2] w fazie indukcji zastosowano CHOP lub R-CHOP. Założenie to jest upraszczające. Mimo, że czyni analizę bardziej przejrzystą, nie jest spójne z zakładanym celem raportu.

Parametry modelu

(1) Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty leków, koszty podania leków, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty leczenia nawrotów choroby oraz koszty monitorowania stanu zdrowia chorego.

A. Koszty leków i podania leków

W analizie uwzględniono koszty leków w fazie indukcji (schemat R-CHOP) i na etapie leczenia podtrzymującego.

A1. II linia leczenia indukcyjnego – koszty leków

W schemacie R-CHOP założono dawkowanie: 750 mg/m² cyklofosfamidu dożylnie pierwszego dnia cyklu leczenia, 50 mg/m² doksorubicyny dożylnie pierwszego dnia cyklu, 1,4 mg/m² winkrystyny (maksymalnie 2 mg) dożylnie pierwszego dnia cyklu, 100 mg prednizonu doustnie codziennie przez 5 pierwszych dni cyklu oraz 375 mg/m² rytuksymabu dożylnie dzień przed rozpoczęciem cyklu chemioterapii.

W obliczeniach przyjęto średnią powierzchnię ciała na poziomie 1,81 m² wyznaczoną na podstawie opinii ekspertów klinicznych w Polsce [AW-1] z odchyleniem standardowym równym 0,198 na podstawie badania EORTC 20981 [AW-2]. Przyjmując normalny rozkład powierzchni ciała chorych na chłoniaki grudkowe, wyznaczono odsetki chorych przyjmujących poszczególne dawki leków, co pozwoliło na uwzględnienie

faktu, że wielkości opakowań leków nie są zazwyczaj równe dawce leku przyjmowanej przez chorego.⁴ Otrzymano, że średnie dawki rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu w schemacie R-CHOP wynoszą odpowiednio 730,27 mg; 1 583,08 mg; 95,70 mg; 2 mg oraz 100 mg. Założono liczbę cykli w schemacie R-CHOP równą 5,68 określono na podstawie badania EORTC 20981.

Wyceny kosztów jednostkowych:

- cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny wynoszą odpowiednio 0,004 pkt, 0,0989 pkt i 2,8759 pkt za 1 mg,⁵

- rytuksymab - 1,0595 pkt za 1 mg.⁶

Przyjęto wartość punktu na poziomie 10 PLN.

- koszt prednizonu wyznaczono w oparciu o Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2010 r. w sprawie wykazu cen urzędowych, hurtowych i detalicznych produktów leczniczych i wyrobów medycznych. Obliczono, że średni koszt za jeden miligram tej substancji wynosi 0,016 PLN. Ponieważ do podania leków w schemacie R-CHOP wymagana jest hospitalizacja, zgodnie z art. 35 Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. nr 164 poz. 1027 z późn. zm.) przyjęto, że w ramach hospitalizacji zapewniony jest m.in. prednizon konieczny do wykonania świadczenia. Preparat ten generuje koszt wyłącznie w dniach nie objętych hospitalizacją (średnio 3,5 dnia w cyklu, ponieważ średnio koszt 1,5 dnia terapii jest pokrywany w ramach hospitalizacji).

Poniżej przedstawiono koszt leków w schemacie R-CHOP.

Tab. 29. Koszt schematu R-CHOP stosowanego w terapii indukcyjnej w analizowanym wskazaniu

Substancja / schemat	Jednorazowa dawka leku [mg/m ² p.c.]	Średnia jednorazowa dawka leku [mg]	Liczba podań leku w ciągu terapii indukcyjnej	Łączna dawka leku w ciągu terapii indukcyjnej [mg]	Koszt za 1 mg [PLN]	Koszt leku w ciągu terapii indukcyjnej [PLN]
Rytuksymab	375	730,26	■	■	■	■
Cyklofosfamid	750	1 583,08	■	■	■	■
Doksorubicyna	1,4	95,70	■	■	■	■
Winkrystyna	50	2,00	■	■	■	■
Prednizon	n/d	100	■	■	■	■
R-CHOP	n/d	n/d	■	■	■	■

⁴ Dawki rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu wynoszą odpowiednio: 500 lub 100 mg; 500 mg; 50 lub 10 mg; 1 mg; 100 mg.

⁵ Zarządzenie Nr 5/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 lutego 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Wyceny te są zgodne z obecnie obowiązującym zarządzeniem (Zarządzenie 68/2011/DGL z 18 października 2011 r., Zał. 1f).

⁶ Zarządzenie Nr 4/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. UWAGA: w aktualnie obowiązującym (od 1 stycznia 2012 r.) Zarządzeniu Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 r. wycena rytuksymabu wynosi 1,1010 pkt. zamiast 1,0595 pkt. za mg. (por. UWAGA na końcu przedstawienia wyników analizy wnioskodawcy).

A2. Terapia podtrzymująca – koszt leku

Przyjmując założenia odnośnie dawki, powierzchni ciała oraz kosztów jednostkowych rytuksymabu, przy założeniu, że liczba podań rytuksymabu wynosi 5,93 (na podstawie badania EORTC 20981) obliczono, że koszt terapii podtrzymującej, jaką otrzymują chorzy na chłoniaki grudekowe jest równy [redacted] (wartość zdyskontowana). Ponieważ pacjenci poddani obserwacji nie otrzymują leczenia przeciwnowotworowego, koszty leków w tej grupie chorych wynoszą zero.

A3. Koszt podania leków

Na podstawie ankiet skierowanych do ekspertów klinicznych określono, że podanie rytuksymabu wiąże się z koniecznością hospitalizacji chorego, która może być rozliczana w ramach świadczeń: hospitalizacja pacjenta związana z wykonaniem programu lub hospitalizacja pacjenta w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 3/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2011 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne, obydwa wymienione świadczenia są wycenione na 9 punktów za osobodzień, co przy wartości punktu równej 51 PLN, przekłada się na koszt 459 PLN za dobę pobytu chorego w szpitalu.

Długość pobytu chorych w szpitalu wyznaczono również na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Określono, że hospitalizacja ta może wynosić od 1 do 3 dni, w analizie przyjęto średnią ważoną, równą ok. [redacted] dnia.

Poniższa tabela przedstawia koszty podania rytuksymabu w fazie indukcji i leczenia podtrzymującego.

Tab. 30. Koszty podania leków w fazie indukcji i leczenia podtrzymującego

Substancja/schemat (faza terapii)	Warunki podania leku	Liczba podań leku w trakcie fazy terapii	Średnia długość hospitalizacji [w dniach]	Dobowy koszt podania leku [PLN]	Koszt podania leku w trakcie fazy terapii [PLN]
R-CHOP (indukcja)	Hospitalizacja	[redacted]	[redacted]	459 PLN	[redacted]
Rytuksymab (leczenie podtrzymujące)	Hospitalizacja	[redacted]	[redacted]	459 PLN	[redacted]

*wartości zdyskontowane

A4. Koszty leków i podania leków w fazie indukcji i leczenia podtrzymującego

Koszty leków i podania leków w fazie indukcji i leczenia podtrzymującego podaje tabela poniżej.

Tab. 31. Koszty leków i koszty podania leków w fazie indukcji i w fazie leczenia podtrzymującego

Faza terapii	Koszty	R-CHOP – indukcja Rytuksymab - podtrzymanie	R-CHOP – indukcja Obserwacja - podtrzymanie
Leczenie indukcyjne	Koszty leków	[redacted]	[redacted]
	Koszty podania leków	[redacted]	[redacted]
	Koszty łączne	[redacted]	[redacted]
Leczenie podtrzymujące	Koszty leków	[redacted]	[redacted]
	Koszty podania leków	[redacted]	[redacted]

Faza terapii	Koszty	R-CHOP – indukcja Rytuksymab - podtrzymanie	R-CHOP – indukcja Obserwacja - podtrzymanie
	Koszty łączne	■	■

*wartości zdyskontowane

B. Działania niepożądane

Koszty leczenia działań niepożądanych wyznaczono w oparciu o częstość występowania tych zdarzeń u chorych w badaniu EORTC 20981 [AW-2] oraz wyniki ankiet skierowanych do ekspertów klinicznych [AW-1]. Na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej [AW-2] stwierdzono, że jedynym poważnym działaniem niepożądanym w sposób istotny statystycznie różniącym bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu od obserwacji w terapii podtrzymującej chorych na chłoniaki grudkowe są infekcje. W badaniu ankietowym [AW-1] przeprowadzonym w 4 ośrodkach klinicznych w Polsce określono, że koszt leczenia epizodu poważnych infekcji (w 3. stopniu nasilenia) związanych z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym wynosi średnio ■ PLN. Minimalne i maksymalne wartości tego parametru wskazane przez ekspertów klinicznych wynoszą odpowiednio ■ PLN oraz ■ PLN. Podane wartości dotyczą kosztów hospitalizacji chorych oraz kosztów leków, które są przepisywane pacjentom do stosowania po wyjściu ze szpitala. Po uwzględnieniu kosztów jednostkowych leczenia poważnych infekcji przedstawionych powyżej oraz częstości ich występowania obliczono, że całkowity koszt leczenia ciężkich działań niepożądanych u chorych otrzymujących rytuksymab w ramach terapii podtrzymującej (wyznaczony jako koszt leczenia epizodu skorygowany o częstość występowania danego działania niepożądanego) wynosi ■ PLN, natomiast w przypadku chorych poddanych obserwacji koszt ten wynosi ■ PLN.

C. Leczenie nawrotów choroby: koszty kolejnych linii terapii

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych w leczeniu nawrotów choroby w Polsce stosowane są następujące schematy:

- R-CVP (rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon);
- FC p.o. (fludarabina + cyklofosfamid);
- RB i.v. (rytuksymab + bendamustyna).

W schemacie R-CVP założono wyceny punktowe substancji czynnych identycznie jak w schemacie R-CHOP (pkt. A1). Koszty w tym schemacie oszacowano w poniższej tabeli.

Tab. 32. Koszt schematu R-CVP w leczeniu nawrotów choroby

Leki	Dawka [mg/m ² /d]	Dawka [mg]	Liczba podań	Koszt/mg [PLN]	Koszt w cyklu [PLN]
Rytuksymab	375	730,26	1	10,60	■
Cyklofosfamid i.v.	750	1 583,08	1	0,04	■
Winkrystyna	1,4	2,00	1	28,759	■
Prednizon	40	72,56	5 (1,5 dnia w ramach hospitalizacji; 3,5 dnia w warunkach ambulatoryjnych)	0,02	■
Łącznie	n/d	n/d	n/d	n/d	■
Świadczenie	Wycena punktowa [pkt]	Wartość punktu	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba dni w cyklu	Koszt w cyklu [PLN]

Leki	Dawka [mg/m ² /d]	Dawka [mg]	Liczba podań	Koszt/mg [PLN]	Koszt w cyklu [PLN]
		[PLN]			
Hospitalizacja	9	51	459	1,5	■
Koszty leków w cyklu [PLN]	Koszty podania leków w cyklu [PLN]	Łączne koszty w cyklu [PLN]	Liczba cykli	Łączny koszt [PLN]	
7 862	679	8 541	8	■	

W schemacie FC założono wyceny punktowe cyklofosfamidu p.o. oraz fludarabiny p.o. wynoszące odpowiednio 0,017 pkt i 0,914 pkt za mg.⁷ Koszty w tym schemacie oszacowano w poniższej tabeli.

Tab. 33. Koszt schematu FC w leczeniu nawrotów choroby

Leki	Dawka [mg/m ² /d]	Dawka [mg]	Liczba podań	Koszt/mg [PLN]	Koszt w cyklu [PLN]
Fludarabina p.o.	40	72,56	■	■	■
Cyklofosfamid p.o.	250	453,50	■	■	■
Łącznie	n/d	n/d	■	■	■
Świadczenie	Wycena punktowa [pkt]	Wartość punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba dni w cyklu	Koszt w cyklu [PLN]
Hospitalizacja w trybie jednodniowym	■	■	■	■	■
Koszty leków w cyklu [PLN]	Koszty podania leków w cyklu [PLN]	Łączne koszty w cyklu [PLN]	Liczba cykli	Łączny koszt [PLN]	
■	■	■	■	■	

W schemacie RB „koszt jednostkowy bendamustyny ustalono na podstawie danych sprzedażowych, uwzględniających sprzedaż bendamustyny w opakowaniach i w wartościach” (nie podano dokładnie źródła danych do określenia tego kosztu i sposobu oszacowania). Koszt ten oszacowano na 14,59 za mg substancji.

⁷ Zarządzenie Nr 5/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 lutego 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. Wyceny te są zgodne z obecnie obowiązującym zarządzeniem (Zarządzenie 68/2011/DGL z 18 października 2011, Zał. 1f).

Ponadto, na podstawie publikacji *Kahl 2010*⁸ określono, że terapia bendamustyną może trwać 6 cykli, co jest również zbieżne ze średnią liczbą podań rytuksymabu w fazie indukcji oraz w terapii podtrzymującej w badaniu EORTC 20981 [AW-2]. Koszty w tym schemacie oszacowano w poniższej tabeli.

Tab. 34. Koszt schematu RB w leczeniu nawrotów choroby

Leki	Dawka [mg/m ² /d]	Dawka [mg]	Liczba podań	Koszt/mg [PLN]	Koszt w cyklu [PLN]
Rytuksymab	375	730,26	█	█	█
Bendamustyna	90	183,14	█	█	█
Łącznie	n/d	n/d	█	█	█
Świadczenie	Wycena punktowa [pkt]	Wartość punktu [PLN]	Koszt jednostkowy [PLN]	Liczba dni w cyklu	Koszt w cyklu [PLN]
Hospitalizacja	█	█	█	█	█
Koszty leków w cyklu [PLN]	Koszty podania leków w cyklu [PLN]	Łączne koszty w cyklu [PLN]	Liczba cykli	Łączny koszt [PLN]	
█	█	█	█	█	

Przyjmując na podstawie opinii ekspertów odsetki chorych przyjmujących chemioterapię za pomocą schematów R-CVP, FC oraz RB w leczeniu nawrotów choroby, oszacowano koszt leczenia nawrotów choroby (tabela poniżej).

Tab. 35. Koszt leczenia nawrotów choroby dla ocenianych technologii medycznych

Terapia w leczeniu nawrotów choroby	Koszt jednostkowy	Odsetek pacjentów
R-CVP	█	█
FC p.o.	█	█
RB i.v.	█	█
<i>Średni koszt terapii (jedna linia leczenia nawrotu choroby)</i>	█	
<i>Średni czas trwania terapii jednej linii leczenia nawrotów choroby</i>	█	
<i>Średni miesięczny koszt leczenia nawrotów</i>	█	

⁸ Kahl BS, Bartlet NL, Leonard JP et al.. Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell Non-Hodkin Lymphoma. *Cancer* 2010, 1: 106-114.

Komentarz analityka:

Podmiot powołuje się na opinie ekspertów klinicznych (opracowanie *Gadaj 2010*) dla określenia stosowanych w Polsce metod leczenia nawrotów choroby. Zauważyć jednak należy, że zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w ChPL, stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów cierpiących na chłoniaki grudkowe jest możliwe tylko w ramach I linii (pacjenci wcześniej nieleczeni). Z drugiej jednak strony, w tej samej Charakterystyce schemat dawkowania dopuszcza stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów „w fazie nawrotu lub oporności na leczenie”, a zatem u pacjentów wcześniej poddawanych jakiegóż terapii. Z kolei TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” ani w kryteriach kwalifikacji ani w schemacie dawkowania nie ogranicza możliwości stosowania leku w skojarzeniu z chemioterapią do jakiegokolwiek linii leczenia. Trudno jest zatem odnieść się do możliwości finansowania ze środków publicznych rytuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów cierpiących na chłoniaki grudkowe w innych niż I linia leczenia.

D. Koszty monitorowania stanu zdrowia chorego

Na podstawie wycen świadczeń i opinii ekspertów oszacowano koszty monitorowania stanu zdrowia chorego wymagane w ramach realizacji programu czy obserwacji (na podstawie Zarządzenia Nr 3/2011/DGL oraz Zarządzenia Nr 62/2009/DSOZ).

Tab. 36. Średnie koszty jednostkowe oraz miesięczne porad udzielanych w ramach monitorowania stanu zdrowia chorego

Technologia medyczna	Stan zdrowia	Częstość wykonywania porad [w m-cu]	Koszt jednostkowy [PLN]	Średni koszt miesięczny [PLN]
R-CHOP – indukcja Rytuksymab - podtrzymanie	Stan bez progresji choroby	■	■	■
	Stan z progresją choroby	■	■	■
R-CHOP – indukcja Obserwacja - podtrzymanie	Stan bez progresji choroby	■	■	■
	Stan z progresją choroby	■	■	■

E. Podsumowanie analizy kosztów

Tab. 37. Całkowite koszty ocenianych technologii, związane z leczeniem podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe

Kategoria kosztu	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt leków w fazie indukcji (z uwzględnieniem kosztów podania)	■	■
Koszt leków w leczeniu podtrzymującym (z uwzględnieniem kosztów podania)	■	■
Koszt leczenia działań niepożądanych	■	■

Kategoria kosztu	Rytuksymab	Obserwacja
Koszt leczenia nawrotów choroby	████████	████████
Koszt monitorowania postępu choroby	████████	████████
Całkowity koszt różniący	████████	████████

(2) Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia założono na podstawie danych *Oxford Outcomes 2005* - bez uwzględnienia chorych nowozdiagnozowanych.⁹

Tab. 38. Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia zastosowane w analizie ekonomicznej

Stan	Użyteczność
Brak progresji choroby (stan 1 i 2)	0,805
Progresja choroby (stan 3)	0,618
Zgon	0

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

Prawdopodobieństwo przejścia chorych ze stanu 1. do stanów 2., 3. i 4. określono na podstawie wyników z badania EORTC 20981 (odnośnie do czasu przeżycia bez progresji choroby i czasu przeżycia całkowitego) – opis stanów – por. Modelowanie). Prawdopodobieństwo przejścia chorych ze stanu 2. do stanów 3. i 4. określono na podstawie wartości dla punktów końcowych odpowiednio PFS i OS z badania EORTC 20981. Pozostałe założenia, które dot. ekstrapolacji funkcji przeżycia (bez progresji) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 39. Założenia odnośnie ekstrapolacji funkcji przeżycia (PFS), obliczenia na podstawie badania EORTC20981

Parametr		Wartość
Horyzont czasowy		Dożywotni
Oszacowania parametrów funkcji przeżycia modelowanej rozkładem Weibulla dla punktu końcowego OS w przypadku terapii za pomocą rytuksymabu	Wyraz wolny	7,7777
	Efekt leczenia (związany z zastosowaniem rytuksymabu)	0,4030
	Parametr skali	0,4878

⁹ Oxford Outcomes 2005: Utility values in Follicular Lymphoma. Oxford Outcomes 2005.

Parametr		Wartość
Oszacowania parametrów funkcji przeżycia modelowanej rozkładem Weibulla dla punktu końcowego OS w przypadku obserwacji chorych	Wyraz wolny	7,7777
	Parametr skali	0,4878
Oszacowania parametrów funkcji przeżycia modelowanej rozkładem Weibulla dla punktu końcowego PFS w przypadku terapii za pomocą rytuksymabu	Wyraz wolny	7,0398
	Efekt leczenia (związany z zastosowaniem rytuksymabu)	0,4867
	Parametr skali	0,6961
Oszacowania parametrów funkcji przeżycia modelowanej rozkładem Weibulla dla punktu końcowego PFS w przypadku obserwacji chorych	Wyraz wolny	7,0398
	Parametr skali	0,6961

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

Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM poza brakiem przeprowadzenia walidacji modelu. Ponadto, pamiętać należy, że koszty kolejnych linii terapii oparto o wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w arbitralnie wybranych ośrodkach referencyjnych na terenie Polski. Nie podano także źródła danych do oszacowania kosztu jednostkowego bendamustyny i sposobu oszacowania tego kosztu (w kosztach schematu RB).

6.2.2. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.2.1. Informacje z raportu

Analiza podstawowa

Tab. 40. Wyniki analizy kosztów użyteczności

	Wartość QALY	Koszt całkowity [PLN]	
Rytuksymab	■	■	
Obserwacja	■	■	
	Inkrementalna wartość QALY	Koszt inkrementalny [PLN]	Wartość współczynnika ICUR [PLN/QALY]
Rytuksymab vs Obserwacja	■	■	■

Tab. 41. Wyniki analizy kosztów efektywności

	Lata życia	Koszt całkowity [PLN]	
Rytuksymab	■	■	
Obserwacja	■	■	
	Zyskane lata życia [LYG]	Koszt inkrementalny [PLN]	Wartość współczynnika ICER [PLN/LYG]
Rytuksymab vs Obserwacja	■	■	■

Analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zbadano wpływ zmiany parametrów analizy ekonomicznej. Poniżej przedstawiono parametry modelu, dla których w analizie wrażliwości wyznaczono 95% przedziały ufności. Dla parametrów tych przedstawiono również sposób określenia tych przedziałów:

- wartości użyteczności chorych znajdujących się w poszczególnych stanach zdrowia, wykorzystywane w analizie wrażliwości określono na podstawie wartości średniej i błędu standardowego podanych w badaniu *Oxford Study 2005* oraz przy założeniu o normalności rozkładu prawdopodobieństwa tego parametru;
- średnia powierzchnia ciała chorych – 95% przedział ufności wyznaczono w oparciu o wartość oczekiwaną i odchylenie standardowe dla tego parametru podane odpowiednio przez ekspertów klinicznych w Polsce i w badaniu EORTC 20981 oraz zgodnie z założeniem o normalności rozkładu prawdopodobieństwa;
- liczba cykli przyjętych przez chorych w fazie indukcji oraz podczas terapii podtrzymującej – wyznaczono w oparciu o dane z badania EORTC 20981 (wartość średnia i błąd standardowy) oraz przy założeniu o normalności rozkładu tego parametru.

Minimalną i maksymalną wartość kosztu padania leku chorym leczonym w ramach TPZ określono uwzględniając skrajne długości hospitalizacji chorych, które zgodnie z opinią ekspertów klinicznych mogą wynosić od 1 do 3 dni [AW-1]. Zmienność jednostkowych kosztów leczenia poważnych działań niepożądanych (infekcji) została określona na podstawie skrajnych wartości tego parametru podanych przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym [AW-1]. Minimalną oraz maksymalną częstość występowania poważnych infekcji oraz skrajne częstości stosowania poszczególnych terapii w leczeniu nawrotów choroby wyznaczono zakładając zmianę tych parametrów o $\pm 10\%$.

Wykazano, że największy wpływ na zmienność współczynnika ICUR mają zmiany przedstawionych poniżej parametrów:

Tab. 42. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, dla których odchylenia ICUR lub ICER od wyników w analizie podstawowej przekraczały 5% (bez zmian w wysokości stóp dyskontowych).

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR
Wartość z analizy podstawowej			■	■
Średnia liczba cykli w fazie podtrzymującej	■	■	■	■
		■	■	■
Okres modelowania [lata]	■	■	■	■

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR
Wartość z analizy podstawowej			■	■
Modelowanie funkcji przeżycia chorych za pomocą rozkładu log-logistycznego	rozkład Weibulla	■	■	■

Pozostałe parametry nie mają dużego wpływu na wynik analizy kosztów użyteczności i kosztów efektywności. Ich wahania powodują zmianę ICUR o nie więcej niż 5%.

Zmiany wyników analizy na skutek zmian przyjętych stóp dyskontowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 43. Wartości ICUR oraz ICER w zależności od zmiany stopy dyskontowej

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	ICUR	Zmiana ICUR	ICER	Zmiana ICER
Wartość z analizy podstawowej			■	■	■	■
Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	3,50%	5%	■	■	■	■
Stopa dyskonta dla kosztów	5%	5%				
Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	3,50%	0%	■	■	■	■
Stopa dyskonta dla kosztów	5%	0%				
Stopa dyskonta dla efektów zdrowotnych	3,50%	0%	■	■	■	■
Stopa dyskonta dla kosztów	5%	5%				

Przeprowadzono także wielokierunkową probabilistyczną analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej wpływ zmiany wartości następujących parametrów na wartość ICUR oraz ICER: średnia powierzchnia ciała chorych, koszt podania leku chorym leczonym w ramach TPZ, koszt leczenia poważnych infekcji, średnia liczba cykli w fazie indukcji oraz w terapii podtrzymującej; częstość przyjmowania terapii po progresji choroby. W probabilistycznej analizie wrażliwości dla wartości ICUR uwzględniono dodatkowo: użyteczność chorych w poszczególnych stanach zdrowia. Autorzy analizy wnioskują, że przy wartości progu opłacalności na poziomie 105 561 PLN za jednostkę efektu zdrowotnego (3 x PKB *per capita* w Polsce), w przypadku ICER i ICUR, **prawdopodobieństwo tego, że rytuksymab względem obserwacji jest technologią opłacalną wynosi około ■**

Komentarz analityka:

1. Dla ICUR prawdopodobieństwo to jest nieco mniejsze, wynosi około ■ (co widać z wykresu CEAC przedstawionego w analizie wnioskodawcy (Rys. 3, str. 64)).
2. W Zarządzeniu Prezesa NFZ Nr 59/2011/DGL z dnia 10 października 2011 r., które obowiązywać miało od dnia 1 stycznia 2012 r., wycena rytuksymabu wynosiła 1,1010 pkt. zamiast 1,0595 pkt. za mg (stan przed 1 stycznia 2012 r.). Zmieniły się także koszty jednostkowe prednizonu, jednak koszty te nie mają wpływu na

wyniki analizy ekonomicznej (są kosztami wspólnymi dla porównywanych schematów). Bezpośrednio (stosując arkusz kalkulacyjny dostarczony przez producenta) nie było możliwe przeliczenie wyników analizy ekonomicznej zakładając cenę rytuksymabu zgodnie z Zarządzeniem Nr 59/2011/DGL (odnotować należy również, że arkusz analizy na danych polskich nie jest przejrzysty i przyjazny dla użytkownika np. zainteresowanego weryfikacją obliczeń czy ich aktualizacją). Natomiast dnia 15 lutego 2012 r. ogłoszono nowe Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 10/2012/DGL z mocą obowiązywania również od 1 stycznia 2012 r., które powraca do wyceny substancji czynnej rytuksymab na poziomie 1,0595 pkt. za mg.

Inne dane z raportu podmiotu

W wyniku przeglądu bazy CEA *Registry* odnaleziono 2 analizy ekonomiczne dla rytuksymabu stosowanego w terapii podtrzymującej chorych na chłoniaki w II linii leczenia: *Deconinck 2010* (analiza ekonomiczna wykonana dla Francji) oraz *Kasteng 2008* (analiza ekonomiczna wykonana dla Szwecji). Wyniki opłacalności rytuksymabu względem analizowanego komparatora przedstawione w tych publikacjach prezentuje tabela poniżej (wartości przeliczono na podstawie tabeli kursów Narodowego Banku Polskiego z dnia 08.02.2011 r.: 1 EUR=3,8742 PLN).

Tab. 44. Wyniki analiz ekonomicznych uwzględnionych przez podmiot

Publikacja	Inkrementalne koszty	Inkrementalna wartość QALY	Inkrementalna wartość LYG	Wartość ICUR	Wartość ICER
<i>Deconinck 2010</i>	9 064 EUR (35 116 PLN)*	1,04	1,19	8 729 EUR/QALY (33 818 PLN/QALY)*	7 612 EUR/LYG (29 490 PLN/LYG)*
<i>Kasteng 2008</i>	11 500 EUR (44 553 PLN)*	0,90	1,00	12 600 EUR/QALY (48 815 PLN/QALY)*	11 200 EUR/LYG (43 391 PLN/LYG)*

*Na podstawie danych dotyczących średniego kursu euro w roku 2010 wg danych Narodowego Banku Polskiego

W przedstawionych w powyższej tabeli publikacjach analizowano chorych leczonych w fazie indukcji zarówno schematem R-CHOP, jak i CHOP.

W niniejszej analizie skupiono się na schemacie leczenia, w którym w indukcji chorym podawany był R-CHOP (polska praktyka kliniczna), zaś w leczeniu podtrzymującym rytuksymab lub obserwacja. W związku z tym, pomiędzy wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie i wynikami zawartymi we wskazanych publikacjach istnieją pewne rozbieżności. W publikacjach tych nie przedstawiono szczegółowych danych wejściowych do modelu, zatem identyfikacja innych przyczyn rozbieżności uzyskanych wyników nie była możliwa.

Podkreślić jednak należy, że w publikacjach *Deconinck 2010* i *Kasteng 2008*, podobnie jak w niniejszej analizie, rytuksymab jest technologią opłacalną kosztowo. Potwierdzają to wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wskazują one na około 70% prawdopodobieństwo osiągnięcia przez ocenianą technologię medyczną efektywności kosztowej.

6.2.2.2. Inne odnalezione informacje

Poniżej przedstawiono dodatkowe informacje odnośnie efektywności kosztowej rytuksymabu w rozpatrywanym wskazaniu odnalezione przez analityków AOTM.

Soini 2011

W opracowaniu efektywność kosztową terapii podtrzymującej rytuksymabem u pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem grudkowym oceniano z wykorzystaniem wyników odnośnie skuteczności klinicznej uzyskanych w badaniu EORTC 20981. Posłużono się 3-stanowym modelem Markowa (brak progresji, progresja oraz zgon), przyjęto dożywni horyzont analizy i perspektywę płatnika publicznego. Koszty leczenia oszacowano w oparciu o ceny na rynku fińskim i lokalną praktykę. Zastosowano również 3% stopę dyskontową dla wyników zdrowotnych zgodnie z fińskimi rekomendacjami. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem (po terapii indukcyjnej w schemacie R-CHOP) uznano za efektywne

kosztowo w porównaniu z obserwacją, uzyskując współczynniki ICUR i ICER w wysokości €18 147 i €16 380, odpowiednio.

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia podmiot przedstawił raport pt. „Rytuksymab w leczeniu podtrzymującym po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe – analiza wpływu na system ochrony zdrowia.” ([redacted], marzec 2011) [AW-4], którego autorami są [redacted].

6.3.1. Metodologia oceny

Celem analizy wnioskodawcy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o kontynuowaniu finansowania rytuksymabu (nazwa handlowa MabThera[®]), stosowanego w leczeniu podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe, u których wystąpiła oporność na wcześniejszą terapię indukcyjną lub u których wystąpił nawrót choroby, natomiast po kolejnej terapii indukcyjnej bez lub z rytuksymabem (a zatem co najmniej II linii) uzyskano u nich odpowiedź na leczenie. Według aktualnej polskiej praktyki klinicznej chorzy w tym wskazaniu poddawani są leczeniu podtrzymującemu z zastosowaniem rytuksymabu, które jest finansowane w ramach TPZ (opinia ekspertów: AW-1).

W analizie rozważano następujące scenariusze:

- scenariusz „istniejący” – odzwierciedlający obecną sytuację, w której chorzy na chłoniaki grudkowe, u których wystąpiła oporność na wcześniejszą terapię indukcyjną lub u których wystąpił nawrót choroby, a po kolejnej terapii indukcyjnej bez lub z rytuksymabem (co najmniej II linii) uzyskano u nich odpowiedź na leczenie, otrzymują terapię podtrzymującą z zastosowaniem rytuksymabu (finansowaną ze środków publicznych),
- scenariusz „nowy” - rytuksymab nie jest finansowany ze środków publicznych w terapii podtrzymującej (chorzy poddawani są jedynie obserwacji).

Populacja

Populację docelową, określoną na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego MabThera[®], stanowią chorzy na chłoniaki grudkowe, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po co najmniej II liniach terapii [AW-10]. Tak określona populacja kwalifikuje się do leczenia podtrzymującego. Ponadto, chorzy muszą spełniać kryteria kwalifikujące ich do TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” [AW-5].

Perspektywa analizy

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

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2011-2013.

Liczebność populacji

Populację docelową, określoną na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego MabThera[®], stanowią chorzy na chłoniaki grudkowe, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po co najmniej II liniach terapii [AW-10]. Tak określona populacja kwalifikuje się do leczenia podtrzymującego. Ponadto, chorzy muszą spełniać kryteria kwalifikujące ich do TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” [AW-5]. Oszacowanie populacji założone w analizie przedstawia poniższa tabela.

Tab. 45. Szacowana wielkość populacji chorych z chłoniakami grudkowymi kwalifikująca się do leczenia podtrzymującego w ramach TPZ

Rok	2011	2012	2013
Liczba chorych leczonych w ramach terapii podtrzymującej – wariant prawdopodobny	75	77	80
Liczba chorych leczonych w ramach terapii podtrzymującej – wariant minimalny	58	60	62
Liczba chorych leczonych w ramach terapii podtrzymującej – wariant maksymalny	116	119	123

Autorzy szacują populację na podstawie „szczegółowych danych udostępnionych przez podmiot odpowiedzialny po konsultacji z Konsultantem krajowym w dziedzinie hematologii, Panem prof. dr. hab. n. med. Wiesławem Jędrzejczakiem” [AW-4]. Nie podają jednak źródeł danych, szczegółowych przesłanek leżących u podstawy poniższego rozumowania: „Zgodnie z prognozami w 2011 r. zostanie zdiagnozowanych około 360 nowych przypadków chłoniaków grudkowych. U ok. 220 chorych po I linii terapii indukcyjnej wystąpi nawrót choroby. W ok. 50 przypadkach będzie stosowana obserwacja (tzw. strategia *watch & wait*). Z pozostałych 170 osób, około 60 (35,3%) chorych będzie otrzymywać II linię terapii indukcyjnej bez lub z rytuksymabem w ramach badań klinicznych, a pozostałych 110 (64,7%) w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego. Z tej grupy u około 20 (18,2%) osób nastąpi progresja choroby, a 90 (81,8%) chorych otrzyma leczenie podtrzymujące po II linii terapii indukcyjnej bez lub z rytuksymabem: 75 (83,3%) pacjentów w ramach programu, a pozostałych 15 (16,7%) w ramach badań klinicznych” [AW-4].

W wariantcie prawdopodobnym założono zatem, że w 2011 r. terapię podtrzymującą po II linii leczenia indukcyjnego bez lub z rytuksymabem będzie rozpoczynało 75 osób.

W wariantcie minimalnym przyjęto, że z grupy 90 chorych, którzy otrzymają leczenie podtrzymujące po II linii leczenia indukcyjnego bez lub z rytuksymabem, podobnie jak w przypadku II linii terapii indukcyjnej, 35,3% chorych (32 pacjentów) będzie leczonych w ramach badań klinicznych natomiast 64,7% chorych (58 pacjentów) w ramach TPZ.

„W wariantcie maksymalnym założono, że grupa 60 chorych, którym II linię leczenia indukcyjnego podawano w ramach badań klinicznych, po ukończeniu fazy indukcji nie jest automatycznie dalej leczona w ramach badań klinicznych. W przypadku tej grupy założono, podobnie jak w przypadku grupy leczonej w II linii leczenia indukcyjnego bez lub z rytuksymabem w TPZ, że 81,8% chorych będzie się kwalifikowało do leczenia podtrzymującego, z czego 83,3% pacjentów będzie otrzymywać terapię w ramach TPZ. Zatem w wariantcie maksymalnym, terapię podtrzymującą po II linii leczenia indukcyjnego w ramach TPZ otrzyma dodatkowo 41 osób [...]” [AW-4]

Przyjęto, że liczba chorych rozpoczynających leczenie w TPZ w ramach terapii podtrzymującej po II linii leczenia indukcyjnego bez lub z rytuksymabem będzie się zwiększać proporcjonalnie do trendu zapadalności, określonego na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów.

Komentarz analityka: Oszacowanie populacji nie jest możliwe do zweryfikowania – brak źródeł danych czy odniesień do oszacowań ekspertów klinicznych.

Koszty

Szczegółowe dane dot. kosztów leku i podania leku (w tym źródła wyceny punktowej substancji i świadczeń oraz jednorazowa dawka leku) zostały przedstawione w analizie ekonomicznej (por. pkt. A2 w (1)).

Dodatkowo, na podstawie badania EORTC [AW-2] stwierdzono, że średnia liczba podań leku w ciągu całej terapii podtrzymującej po II linii leczenia indukcyjnego bez lub z rytuksymabem wynosi 5,93, z czego średnio 3,42 cykle są podawane w pierwszym roku, a 2,51 cykli w drugim roku terapii, co pozwala oszacować łączną dawkę leku podawaną w pierwszym i drugim roku odpowiednio na 2 498 i 1 833 mg. Oszacowanie kosztów leku i podania leku podsumowano w tabelach poniżej.

Tab. 46. Średni koszt rytuksymabu (wraz z podaniem) podawanego jednemu choremu w pierwszym roku terapii podtrzymującej po II linii leczenia indukcyjnego bez lub z rytuksymabem – I rok terapii

Rodzaj substancji	Średnia jednorazowa dawka leku na jednostkę powierzchni ciała [mg/m ² p.c.]	Średnia jednorazowa dawka leku [mg]	Liczba podań leku w ciągu roku	Łączna dawka leku w ciągu roku [mg]	Koszt za dawkę [PLN/mg]	Koszt leku w ciągu roku [PLN]
Rytuksymab	375,00	730,26	■	■	■	■
Rodzaj hospitalizacji	Średni czas jednorazowej hospitalizacji [dni]		Liczba hospitalizacji w ciągu roku	Średnia łączna liczba dni hospitalizacji w ciągu roku [dni]	Koszt za dzień hospitalizacji [PLN/dni]	Koszt hospitalizacji w ciągu roku [PLN]
Hospitalizacja hematologiczna	■		■	■	■	■
Łączny koszt terapii podtrzymującej						■

Tab. 47. Średni koszt rytuksymabu (wraz z podaniem) podawanego jednemu choremu w drugim roku terapii podtrzymującej po II linii leczenia indukcyjnego bez lub z rytuksymabem – II rok terapii

Rodzaj substancji	Średnia jednorazowa dawka leku na jednostkę powierzchni ciała [mg/m ² p.c.]	Średnia jednorazowa dawka leku [mg]	Liczba podań leku w ciągu roku	Łączna dawka leku w ciągu roku [mg]	Koszt za dawkę [PLN/mg]	Koszt leku w ciągu roku [PLN]
Rytuksymab	375,00	730,26	■	■	■	■
Rodzaj hospitalizacji	Średni czas jednorazowej hospitalizacji [dni]		Liczba hospitalizacji w ciągu roku	Średnia łączna liczba dni hospitalizacji w ciągu roku [dni]	Koszt za dzień hospitalizacji [PLN/dni]	Koszt hospitalizacji w ciągu roku [PLN]
Hospitalizacja hematologiczna	■		■	■	■	■

Łączny koszt terapii podtrzymującej	■■■■
--	------

W analizie uwzględniono koszty monitorowania leczenia i leczenia działań niepożądanych (obliczone na podstawie analizy ekonomicznej). Nie uwzględniono natomiast kosztów nawrotów choroby (znikoma część pacjentów rozpoczynających leczenie w I, II lub III roku okresu objętego analizą otrzyma kolejną linię leczenia w rozważanym horyzoncie czasu, różnice w odsetkach rozpoczynających leczenie kolejną linią w rozważanym horyzoncie są również niewielkie (różnice te ujawniają się w późniejszych okresach), co jest założeniem konserwatywnym (chorzy poddani obserwacji częściej i wcześniej wymagają zastosowania kolejnej linii leczenia).

Łączne koszty różniące analizowane scenariusze zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 48. Łączne koszty różniące analizowane scenariusze (rytuksymab vs obserwacja) – kolejne lata terapii

	I rok [PLN]	II rok [PLN]	III rok [PLN]
Koszty leków oraz podania	■■■■	■■■■	
Koszty działań niepożądanych	■	■	
Koszty monitorowania	■■■■	■■■■	■■■■
Łączne koszty różniące	■■■■	■■■■	■■■■

Komentarz analityka: Uwzględniając przejściową wycenę rytuksymabu (1,1010 pkt. zamiast 1,0595 pkt. za mg.) zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 59/2011/DGL z dnia 10 października 2011 r., które obowiązywać miało od dnia 1 stycznia 2012 r., łączne koszty różniące analizowane scenariusze wynosiły ■■■■ zł w I roku, ■■■■ zł w II roku i ■■■■ zł w III roku.

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM, wątpliwości budzi natomiast brak informacji o źródłach danych i przesłankach do oszacowania populacji docelowej.

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.3.1. Informacje z raportu

Analiza podstawowa

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawia poniższa tabela.

Tab. 49. Koszty dla budżetu płatnika publicznego wynikające z kontynuowania finansowania produktu MabThera® w latach 2011 – 2013 (w PLN)

	I rok [PLN]	II rok [PLN]	III rok [PLN]
Wariant minimalny	■■■■	■■■■	■■■■

	I rok [PLN]	II rok [PLN]	III rok [PLN]
Wariant prawdopodobny	██████	██████	██████
Wariant maksymalny	██████	██████	██████

Komentarz analityka: Uwzględniając przejściową wycenę rytuksymabu (1,1010 pkt. zamiast 1,0595 pkt. za mg.) zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 59/2011/DGL z dnia 10 października 2011 r., które obowiązywać miało od dnia 1 stycznia 2012 r., wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiały się następująco (tabela poniżej).

Tab. 50. Koszty dla budżetu płatnika publicznego wynikające z kontynuowania finansowania produktu MabThera® w kolejnych latach refundacji (w PLN) – przejściowa wycena rytuksymabu

	I rok	II rok	III rok
Wariant minimalny	██████	██████	██████
Wariant prawdopodobny	██████	██████	██████
Wariant maksymalny	██████	██████	██████

Warto podkreślić, że w powyższych obliczeniach w I roku horyzontu czasowego uwzględnia się jedynie 75 (58;116) chorych w pierwszym roku terapii, w II roku horyzontu - 75 (58;116) w drugim roku terapii i 77 (60;119) w pierwszym roku terapii, w III roku horyzontu – 75 (58;116) w trzecim roku terapii, 77 (60;119) w drugim roku terapii i 80 (62;123) w pierwszym roku terapii. Oznacza to, że dodatkowe (coroczne) łączne wydatki płatnika ponoszone w związku z finansowaniem rytuksymabu w terapii podtrzymującej po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego odzwierciedlone są dopiero w kwotach w III roku (od 2013 roku). Innymi słowy, z analizy wnioskodawcy wynika, że decyzja o zaprzestaniu finansowania terapii w I roku (nowym chorym kwalifikujących się do leczenia) wiąże się z oszczędnościami - w I, II i III roku horyzontu czasowego (w wysokości kosztów obliczonych w analizie wnioskodawcy), przy czym roczne oszczędności w kolejnych latach odzwierciedlone są obliczeniami przeprowadzonymi dla III roku (uwzględniającymi chorych w I, II i III roku terapii - prognozy dla lat kolejnych).

6.3.3.2. Informacje z innych źródeł

Nie odnaleziono żadnych innych informacji istotnych dla niniejszej analizy wpływu na budżet.

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

Wg autorów dostarczonej analizy, „decyzja dotycząca kontynuacji finansowania produktu MabThera® w leczeniu podtrzymującym chłoniaków grudkowych u chorych w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na terapię indukcyjną nie wpłynie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych. Wszystkie procedury oraz czynności personelu będą analogiczne do dotychczasowych, a więc nie wystąpi konieczność prowadzenia dodatkowych szkoleń, czy tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku.

Jak wykazano w analizie klinicznej, rytuksymab stosowany w leczeniu podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na terapię indukcyjną bez lub z rytuksymabem, wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby. Oznacza to, że

pozytywna decyzja dotycząca finansowania rytuksymabu w omawianym wskazaniu wpłynie korzystnie na jakość opieki nad tymi chorymi.

Z uwagi na względnie niewielką zachorowalność chorych na chłoniaki grudkowe w Polsce,¹⁰ korzyść wynikająca z realizacji scenariusza „istniejącego” spodziewana jest dla wąskiej grupy chorych. Wobec względnie niewielkiej grupy chorych kwalifikujących się do terapii w analizowanym wskazaniu w Polsce (około 70-100 chorych rocznie) podkreślić należy, że koszty skutecznego leczenia nie powinny stanowić bariery dostępu.

Rytuksymab jest jedyną technologią medyczną o udowodnionej skuteczności, jaką można obecnie zastosować w leczeniu podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na terapię indukcyjną bez lub z rytuksymabem. W przypadku braku finansowania produktu MabThera[®] w tym wskazaniu, chorych poddawać będzie można wyłącznie obserwacji (do momentu wystąpienia progresji choroby i rozpoczęcia kolejnej linii leczenia).

Celem leczenia chorych z chorobami nowotworowymi jest dążenie do zapewnienia im takiej opieki, która nie tylko przedłuży życie, ale też w możliwie największym i najbardziej bezpiecznym stopniu łagodzi objawy choroby nowotworowej. Tego rodzaju korzyści dla chorych powinny być brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji odnośnie do refundacji, zwłaszcza w przypadku pacjentów, u których nie istnieje możliwość wyleczenia. W analizie klinicznej wykazano natomiast, że rytuksymab wpływa na wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby w tej grupie chorych.

Nie zidentyfikowano problemów społecznych, które oceniana technologia mogłaby potencjalnie powodować.

Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca kontynuacji finansowania rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.” [AW-4]

¹⁰ Na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów określono, że zachorowalność w Polsce na chłoniaka grudkowego wynosi ok. 200 – 300 chorych rocznie. Chorzy w fazie nawrotu lub oporności na wcześniejsze terapie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne i stosujący leczenie podtrzymujące stanowią niewielką część populacji chorych na chłoniaki grudkowe w Polsce, tj. ok. 70 chorych.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny

„Do oceny opłacalności produktu MabThera® (względem obserwacji) oszacowano graniczną wartość efektywności kosztowej. Jednym z możliwych podejść umożliwiających oszacowanie progu opłacalności, rekomendowanym przez WHO, jest odniesienie się do wartości równej trzykrotnej wartości Produktu Krajowego Brutto na 1 mieszkańca (PKB *per capita*). Tak określona wartość progu opłacalności w Polsce wynosi 105 561 PLN za jednostkę efektu zdrowotnego.

Koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego jakim jest QALY oraz LYG, w przypadku zastąpienia leczenia polegającego na obserwacji chorych terapią rytuksymabem, nie przekracza tak zdefiniowanego progu opłacalności. Zatem stosowanie produktu MabThera® w leczeniu podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne z lub bez rytuksymabu jest technologią nie tylko przynoszącą chorym korzystne efekty zdrowotne, ale również technologią opłacalną kosztowo.”

„Pozytywna decyzja dotycząca kontynuacji finansowania ze środków publicznych rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na terapię indukcyjną z lub bez rytuksymabu prowadzi do niewielkiego wzrostu kosztów leczenia w stosunku do sytuacji zaprzestania finansowania tego leku.

Ze względu na stosunkowo małą zachorowalność, produkt MabThera® jest w analizowanym wskazaniu stosowany przez wąską grupę chorych. Koszty skutecznego leczenia dla tej grupy chorych nie powinny stanowić bariery dostępu do terapii.

Zauważyć ponadto należy, że kontynuacja finansowania produktu MabThera® daje chorym w omawianym wskazaniu możliwość dostępu do bezpłatnej terapii, która opóźnia postęp choroby i wpływa na poprawę stanu zdrowia chorych, a przez to również na poprawę jakości życia. Wydłużenie czasu przeżycia chorych na nieuleczalną chorobę nowotworową i poprawa jakości życia stanowią istotny element terapii i powinny być również brane pod uwagę przez podmiot podejmujący decyzję odnośnie refundacji.”

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Opinia [REDAKTOWANE] - w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia (ekspert zgłosił konflikt interesów):

Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

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.

Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

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.

Opinia [REDAKTOWANE] (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia, ekspert zgłosił konflikt interesów):

Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

- 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.

Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

Nie ma takich argumentów z punktu widzenia wiedzy medycznej.

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

Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

Zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (leczenie I linii i wznowy chłoniaka grudkowego) bądź w monoterapii (leczenie podtrzymujące w I linii i **leczenie podtrzymujące we wznowach choroby**) są standardem postępowania według wytycznych ESMO, NCCN. Dotyczy to również wskazania nieujętego w opisie, jakim jest leczenie chorych na chłoniaka grudkowego schematem rytuksymab plus chemioterapia we wznowie procesu. Należy tu podkreślić, że bez dodania tego wskazania, leczenie podtrzymujące we wznowie procesu, rekomendowane jako wskazanie rejestracyjne, traci sens. Podkreślić należy, że leczenie w tym wskazaniu było finansowane w ramach programu lekowego z rituximabem od początku jego istnienia, więc jego wykreślenie będzie jednoznacznie uznane za obniżenie standardu opieki medycznej.

Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

Nie dotyczy

Opinia [REDAKTOWANE] (ekspert zgłosił konflikt interesów):

Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

Dotychczas opublikowane badania III fazy porównujące R w 2-letnim leczeniu podtrzymującym w dawce 375 mg/m² co 2-3 miesiące po uzyskaniu odpowiedzi za pomocą terapii indukcyjnej w leczeniu I lub co najmniej II linii *versus* obserwacja pacjentów, wykazały, że rytuksymab podawany w leczeniu podtrzymującym po leczeniu indukcyjnym co najmniej II linii, wydłuża OS i PFS.

Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

Jedynym czynnikiem, który powinien być tu brany pod uwagę, jest zwiększone ryzyko infekcji u chorych pobierających leczenie podtrzymujące rytuksymabem w stosunku do chorych obserwowanych. Przykładowo w badaniu EORTC 20981 (van Oers i wsp., *J Clin Oncol* 2010; 28: 2853-2858) u chorych podtrzymywanych rytuksymabem po leczeniu I linii¹¹, odsetek infekcji 3-4^o wynosił 9,7%, a u chorych obserwowanych 2,4%.

Opinia [REDAKTOWANE]:

Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

Leczenie w II linii przedłuża czas nawrotu oraz w 10% czas przeżycia.

¹¹ Komentarz analityka: według publikacji van Oers i wsp., *J Clin Oncol* 2010; 28: 2853-2858 badanie EORTC 20981 dotyczyło stosowania rytuksymabu u chorych podtrzymywanych rytuksymabem po II liniach leczenia.

Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

Ponieważ ten rodzaj leczenia w obecnym czasie ma przewagę nad różnymi rodzajami leczenia chemioterapeutycznego dlatego nie ma dla niego alternatywy.

Opinia [REDAKTOWANE]:

Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych:

Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych:

Źródło: AW-9

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

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

Stosowanie rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne, jest zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego MabThera.

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

Zgodnie z danymi DGL NFZ, rytuksymab w leczeniu chłoniaków nieziarniczych grudkowych **finansowany jest w pojedynczych przypadkach w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii**, natomiast **leczenie większości pacjentów zachodzi w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”** (program ten obejmuje dwa kody ICD10: C82 oraz C83).

W ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” mogą być leczeni pacjenci zgodnie z kodem C82 (chłoniak grudkowy), u których występuje potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, a w przypadku zastosowania monoterapii – oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznova po chemioterapii. Jak wynika ze schematu dawkowania zawartego w w/w TPZ, rytuksymab w leczeniu chłoniaków grudkowych podawany może być na kilku etapach choroby, w tym w leczeniu podtrzymującym u chorych w fazie nawrotu lub oporności na leczenie – zgodnie z programem: „u świadczeniobiorców chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem” schemat dawkowania leku to „375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące do czasu

progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat”. Warto zauważyć, że zgodnie z aktualną ChPL, leczenie indukcyjne, po którym można zastosować leczenie podtrzymujące rytuksymabem, nie jest określone jako „chemioterapia bez lub z rytuksymabem”. Treść ChPL w tym zakresie jest następująca: „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 ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat”.

Problem zdrowotny

Chłoniak grudkowy (FL – *follicular lymphoma*) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarniczych (INHL, *indolent non-Hodgkin's lymphoma*). Występuje najczęściej u osób dorosłych w średnim wieku – mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 59 lat. Definicja patomorfologiczna określa go jako nowotwór składający się z dużych transformowanych komórek linii B (centrocytów i centroblastów), których naciek przypomina swym układem grudki chłonne.

Według danych KRN w latach od 2005 do 2009 rocznie w Polsce rejestrowano średnio od ok. 220 do 300 przypadków zachorowań na chłoniaka grudkowego zgodnie z kodem C82. W odniesieniu do kodu C85, do których może być kwalifikowana pewna część pacjentów cierpiących na chłoniaki grudkowe, wg danych KRN w latach od 2005 do 2009 w Polsce rejestrowano średnio od ok. 860 do 670 przypadków zachorowań rocznie. Ponadto, według raportu sporządzonego na podstawie danych Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków w okresie 01.01.2007 - 30.06.2007 chłoniaka grudkowego rozpoznano w 90 przypadkach, co stanowiło około 4,3% wszystkich rozpoznanych w tym okresie chłoniaków.

Zgodnie z danymi z DGL NFZ, do leczenia chłoniaków złośliwych zgodnie z kodem C82 i C83 (chłoniak nieziarniczy grudkowy i rozlany) w ramach TPZ rocznie kwalifikowanych jest ok. 1800 pacjentów począwszy od 2009 r. Zapisy programu wskazują, że rytuksymab w leczeniu chłoniaków grudkowych może być podawany na kilku etapach choroby, jednakże na podstawie danych liczbowych z DGL NFZ nie można wywnioskować, ilu pacjentów cierpiących na chłoniaka grudkowego otrzymało lek w ramach terapii podtrzymującej po co najmniej II linii terapii indukcyjnej, który to przypadek rozpatrywany jest w niniejszym raporcie.

Analiza kliniczna

Do przedstawionej przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego analizy włączono dwa otwarte, niezaślepienie, wielośrodkiowe RCT – *van Oers 2010* (EORTC 20981, międzynarodowe) oraz *Forstpointner 2006* (GLSG-FCM) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na wcześniejszą terapię, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne, w porównaniu z obserwacją tych chorych. W obu włączonych próbach klinicznych przeprowadzono dwuetapową randomizację. Podczas I etapu randomizacji przydzielano chorych do grup otrzymujących odpowiednie leczenie indukcyjne: chemioterapia bez lub z rytuksymabem. Następnie chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne, zostali poddani drugiej randomizacji, podczas której przydzielano ich do grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące rytuksymabem lub do grupy poddanej obserwacji. Okres leczenia po pierwszej randomizacji, czyli po terapii indukcyjnej, wynosił 18 i 16 tygodni odpowiednio w badaniu *van Oers 2010* i *Forstpointner 2006*. Mediana okresu obserwacji po zakończeniu leczenia po drugiej randomizacji, czyli po leczeniu podtrzymującym, wynosiła 6 lat (72 miesiące) w badaniu *van Oers 2010* i 26 miesięcy w badaniu *Forstpointner 2006*. Liczba chorych na chłoniaki grudkowe poddanych drugiej randomizacji (zakwalifikowanych do leczenia podtrzymującego bądź obserwacji) wynosiła 334 w badaniu *van Oers 2010* i 105 w badaniu *Forstpointner 2006*.

W badaniu *van Oers 2010* w ramach leczenia indukcyjnego podawano schematy R-CHOP (rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon) lub CHOP, natomiast w badaniu *Forstpointner 2006* podano schemat R-FCM (rytuksymab + fludarabina + cyklofosfamid + mitoksantron) lub FCM.

Przy interpretacji wyników obu włączonych badań należy mieć na uwadze pewne ich ograniczenia, m.in.: brak jest badań dla innych niż R-CHOP/CHOP i R-FCM/FCM schematów terapii indukcyjnej z zastosowaniem chemioterapii, po której zastosowano leczenie podtrzymujące rytuksymabem; w badaniu *Forstpointner 2006* dla chorych na FL podano jedynie wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie, pozostałe wyniki podano łącznie dla chorych na FL i MCL (chłoniak z komórek płaszczka), w

badaniu tym przedstawiono wyniki dla populacji *per protocol*; oba badania włączone do analizy klinicznej były badaniami niezaślepienymi; populacje objęte rozważanymi badaniami nie są do końca spójne pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów oraz schematu dawkowania, wobec powyższego łączna interpretacja wyników powinna być ostrożna. W odniesieniu do przeżycia całkowitego wnioskowanie o skuteczności rytuksymabu powinno być również ostrożne ze względu na nawrotowy charakter chłoniaków grudkowych, a zatem konieczność wdrażania kolejnych etapów leczenia.

Na podstawie danych przedstawionych w badaniu *van Oers 2010* wykazano, że pięcioletnie przeżycie chorych osiągnięto u 74,3% pacjentów w grupie otrzymującej rytuksymab, natomiast w grupie poddanej obserwacji u 64,7% ($p=0,07$). Na podstawie obliczonego ilorazu szans [OR=1,58 (95% CI: 0,98; 2,52)] stwierdzono, że prawdopodobieństwo uzyskania pięcioletniego przeżycia w grupie rytuksymabu wynosi 158% prawdopodobieństwa w grupie obserwacji. **Różnica ta nie jest istotna statystycznie.** Na podstawie przedstawionego w badaniu hazardu względnego [HR=0,70, (95% CI: 0,48; 1,03)] wykazano, że leczenie podtrzymujące rytuksymabem zmniejsza ryzyko zgonu o 30% względem grupy poddanej obserwacji – **różnica nieistotna statystycznie.** Wartość hazardu względnego (HR=0,59; $p=0,05$) dla chorych po terapii indukcyjnej CHOP wykazuje, że ryzyko zgonu jest mniejsze o 41% w grupie rytuksymabu niż w grupie obserwacji – **wartość na granicy istotności statystycznej.** W grupie po terapii indukcyjnej R-CHOP wartość hazardu względnego wyniosła (HR= 0,80; $p=0,42$). Zatem ryzyko zgonu jest mniejsze o 20% w grupie otrzymującej rytuksymab niż w grupie poddanej obserwacji – **wynik nieistotny statystycznie.**

Stwierdzono, że leczenie podtrzymujące rytuksymabem **istotnie statystycznie** zmniejsza ryzyko progresji choroby o 45% (HR=0,55; $p<0,0001$) w porównaniu z obserwacją chorych. Parametr ten był **istotny statystycznie** zarówno w podgrupie chorych leczonych wcześniej schematem CHOP (HR=0,37; $p<0,001$) jak i R-CHOP (HR=0,69; $p=0,043$) – a zatem stosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem po leczeniu indukcyjnym schematem CHOP lub R-CHOP zmniejsza ryzyko progresji choroby odpowiednio o 63% i 31% w stosunku do grupy chorych poddanych obserwacji. Podobnie u chorych, którzy osiągnęli częściową (HR=0,58; $p<0,001$) lub całkowitą (HR=0,48; $p=0,003$) remisję po terapii indukcyjnej zastosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem zmniejszyło ryzyko progresji choroby kolejno o 42% i 52% w porównaniu z obserwacją.

Głównym punktem końcowym w badaniu *Forstpointner 2006* był czas trwania odpowiedzi na leczenie, definiowany jako czas od zakończenia terapii do progresji choroby lub śmierci chorego. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 26 miesięcy uzyskano znacząco dłuższy czas odpowiedzi na leczenie w grupie pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą rytuksymabem (mediany nie osiągnięto) w porównaniu z pacjentami nie otrzymującymi żadnego dalszego leczenia (mediana=17 miesięcy, $p<0,001$). Te wyniki jednakowoż są łączne dla pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz chłoniakiem z komórek płaszczka. Jeśli ograniczyć się do chorych na chłoniaka grudkowego po terapii reindukcyjnej R-FCM, mediana czasu trwania odpowiedzi w grupie obserwacji wyniosła 26 miesięcy, natomiast w grupie poddanej terapii podtrzymującej rytuksymabem nie osiągnięto mediany tego punktu końcowego w czasie trwania badania. Zatem rytuksymab istotnie statystycznie wydłuża czas trwania odpowiedzi ($p=0,035$).

Mediany czasu przeżycia nie osiągnięto w trakcie trwania badania w żadnym z ramion. Proporcję pacjentów, którzy dożyli roku 3 oszacowano na 77% po terapii podtrzymującej rytuksymabem i 57 % w przypadku zastosowania samej obserwacji pacjentów. Wynik nie jest istotny statystycznie ($p=0,100$) i dotyczy łącznie pacjentów z FL i MCL.

Dodatkowo, analitycy AOTM wyszukali inne 2 badania kliniczne oceniające zastosowanie rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym po co najmniej II liniach leczenia indukcyjnego, ale po indukcji rytuksymabem w monoterapii: 1 RCT II fazy porównujące bezpośrednio korzyści płynące z terapii podtrzymującej rytuksymabem z ponownym leczeniem rytuksymabem w razie progresji choroby – badanie LYM-5 oraz 1 RCT III fazy porównujące bezpośrednio leczenie przedłużone rytuksymabem z obserwacją – badanie SAAK 35/98.

Wyniki obu dodatkowych badań mają ograniczoną wartość dowodową dla oceny skuteczności terapii podtrzymującej rytuksymabem po co najmniej II liniach terapii indukcyjnej (mała liczba pacjentów w podgrupach, inny schemat dawkowania rytuksymabu w podtrzymaniu – badanie SAAK 35/98; mała liczba pacjentów w badaniu, nierównowaga pomiędzy ramionami badania w histologii, ponowne leczenie po progresji jako komparator, inny schemat dawkowania rytuksymabu w podtrzymaniu – badanie LYM-5).

Ponadto, w badaniach SAKK 35/98 i LYM-5 do leczenia podtrzymującego włączano także chorych z chorobą stabilną, a nie tylko całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie indukcyjne, jak w badaniach *van Oers 2010* i *Forstpointner 2006*. Z powyższych względów badania SAKK 35/98 i LYM-5 nie są do końca porównywalne z badaniami podstawowymi i należy traktować je jedynie jako wspierające stosowanie rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym po co najmniej II liniach terapii indukcyjnej. Ich uwzględnienie ma głównie na celu zilustrowanie, iż możliwe jest skuteczne stosowanie rytuksymabu w terapii podtrzymującej także w innych konfiguracjach niż rozpatrywana w badaniach podstawowych.

Badanie SAKK 35/98 objęło pacjentów z chłoniakiem grudkowym stopnia 1, 2 i 3 wg klasyfikacji REAL, zarówno wcześniej leczonych jak i nieleczonych. Wszyscy pacjenci zostali poddani terapii rytuksymabem w dawce 375 mg/m² na tydzień przez 4 tygodnie. Pacjenci odpowiadający na leczenie lub z chorobą stabilną w tygodniu 12 (n=151) zostali podani randomizacji w stosunku 1:1 do braku dalszego leczenia lub dalszego leczenia rytuksymabem w dawce 375 mg/m² w tygodniu 12, oraz miesiącach 5, 7 i 9. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 36 miesięcy, przeżycie wolne od zdarzeń (podstawowy punkt końcowy) uległo wydłużeniu w grupie chorych poddanych dalszej terapii (11,8 vs 23,2 miesiąca, HR=0,61, 95% CI: 0,40-0,93). Przy rozwarstwieniu pacjentów na wcześniej leczonych i nieleczonych, efekt pozytywny jest mniej wyraźny u pacjentów wcześniej leczonych (10 vs 15 miesięcy, p=0,081 – wynik nieistotny statystycznie). Najlepsza odpowiedź całkowita wyniosła 77% (31% CR) w grupie dalej nieleczonej i 92% (52% CR) w grupie poddanej wydłużonej terapii rytuksymabem.

Do badania LYM-5 włączeni zostali chorzy z chłoniakiem indolentnym wcześniej leczeni co najmniej jednym kursem chemioterapii. Na wstępie chorzy otrzymali rytuksymab w dawce 375 mg/m² na tydzień przez 4 kolejne tygodnie. Pacjenci z odpowiedzią na leczenie lub stabilizacją choroby (n=90) zostali przydzieleni losowo do terapii podtrzymującej rytuksymabem (375 mg/m² na tydzień przez 4 kolejne tygodnie w 6-miesięcznych odstępach czasowych do czasu progresji choroby lub podania 4 pełnych kursów rytuksymabu) lub do ponownego leczenia rytuksymabem w momencie wystąpienia progresji choroby [375 mg/m² tygodniowo przez 4 kolejne tygodnie, leczenie kontynuowano do czasu uzyskania remisji lub stabilizacji choroby (≥ 3 miesiące)]. Znaczne różnice w odpowiedzi całkowitej na kolejne leczenie (27% - leczenie podtrzymujące vs 4% - leczenie ponowne, p=0,007) oraz w medianie przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy leczeniem podtrzymującym a leczeniem ponownym (31,3 vs 7,4, p=0,007) wskazują na korzyści płynące z terapii podtrzymującej rytuksymabem. Nie podano wartości parametru p dla odpowiedzi częściowej i stabilizacji choroby oraz 3-letniego przeżycia.

Ponadto, w toku prac analitycznych odnaleziono **metaanalizę Vidal 2009**, do której włączono cztery RCT opisane w niniejszym raporcie. **W subpopulacji pacjentów poddanych terapii podtrzymującej po co najmniej II liniach terapii indukcyjnej zaobserwowano znaczące wydłużenie przeżycia całkowitego (HR=0,58, 95% CI: 0,42-0,79 – wynik istotny statystycznie) w porównaniu z pacjentami tylko obserwowanymi.** Efekt pozytywny był przy tym bardziej widoczny właśnie w subpopulacji pacjentów poddanych terapii podtrzymującej po nawrocie choroby niż w grupie pacjentów podtrzymywanych po I linii terapii indukcyjnej (HR=0,68, 95% CI: 0,37-1,25 – wynik nieistotny statystycznie). Do przywołanych wyników metaanalizy należy jednak podchodzić z ostrożnością, ponieważ opiera się ona w części na danych nieaktualnych/niepublikowanych.

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu, metaanaliza **Vidal 2009a** wykazała wyższy odsetek działań niepożądanych w grupie podtrzymywanej rytuksymabem w porównaniu z obserwacją (RR=1,52, 95% CI: 1,00-2,30). **W szczególności, u pacjentów leczonych rytuksymabem znacznie częściej występowały infekcje (RR=1,99, 95% CI 1,21-3,27).** Efekt negatywny był jeszcze bardziej widoczny przy ograniczeniu analizy do ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z infekcjami (RR=2,90, 95% CI: 1,24-6,76).

W badaniu *van Oers 2010* oszacowano, że neutropenia w 3. i 4. stopniu nasilenia wystąpiła u 11,5% chorych w grupie otrzymującej leczenie podtrzymujące rytuksymabem i u 6% chorych w grupie poddanej obserwacji. Po obliczeniu ilorazu szans (OR = 2,02, 95% CI: 0,91; 4,48) stwierdzono, że szansa wystąpienia jednego przypadku neutropenii w grupie badanej wynosi 202% tej szansy w grupie kontrolnej – **różnica nieistotna statystycznie.** Infekcje w 3. i 4. stopniu nasilenia wystąpiły u 9,7% chorych w grupie leczonej w podtrzymaniu rytuksymabem i u 2,4% chorych poddanych obserwacji. Obliczono, że szansa wystąpienia jednego przypadku **infekcji** w grupie badanej wynosi 432% tej szansy w grupie kontrolnej – **różnica**

istotna statystycznie. W badaniu *Forstpointner 2006* zdarzenia niepożądane obserwowano w czasie trwania odpowiedzi na leczenie co 3 miesiące w obu ramionach badania i nie stwierdzono różnic o istotności statystycznej. Zdarzenia związane z reakcjami na wlew rytuksymabu stwierdzono w przypadku 8% cykli podtrzymania i w większości były to reakcje od łagodnych do umiarkowanych.

Analiza ekonomiczna

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono analizę kosztów użyteczności i kosztów efektywności opartą na modelu Markowa o dożywotnym horyzoncie czasowym. Wykazano, że koszt inkrementalny związany z leczeniem podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na co najmniej II linię leczenia indukcyjnego, wyniósł [REDACTED]. Efektem zastosowania w tej grupie chorych rytuksymabu jest uzyskanie dodatkowo [REDACTED] roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) oraz [REDACTED] roku życia (LYG). Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla rytuksymabu względem obserwacji (ICUR) wynosi [REDACTED] za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu, zaś wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER) wynosi [REDACTED] za zyskany rok życia.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości wykazano stabilność tych wyników (w większości przeprowadzanych analiz wrażliwości odnotowano odchylenia do 5% od wyników w analizie podstawowej – większe zmiany odnotowano w analizach dot. wartości stóp dyskontowych, skrócenia okresu modelowania do 7 lat, średniej liczby cykli w fazie podtrzymującej, modelowania funkcji przeżycia chorych za pomocą rozkładu log-logistycznego). W probabilistycznej analizie wrażliwości pokazano, że przy wartości prognozy opłacalności na poziomie 105 561 PLN za jednostkę efektu zdrowotnego (3 x PKB *per capita* w Polsce), w przypadku ICER i ICUR, prawdopodobieństwo tego, że rytuksymab względem obserwacji jest technologią opłacalną wynosi około [REDACTED] (przy czym dla ICUR wartość ta wynosi raczej ok. 60%).

Komentarz analityka AOTM: Zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami określonymi w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) podstawą szacowania prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest PKB na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817). Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w ust. 2 i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007-2009 (Monitor Polski Nr 99, poz. 1003) ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 33 181 zł. Wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 3 x 33 181 zł, tj. **99 543 zł/QALY**, do czasu ogłoszenia szacunków wartości PKB *per capita* w latach 2008-2010 w kolejnym Obwieszczeniu.

Analiza wpływu na budżet

W analizie podmiotu wykazano, że kontynuacja finansowania produktu MabThera® w leczeniu podtrzymującym chłoniaków grudkowych u chorych, u których uzyskano odpowiedź na co najmniej II linię terapii indukcyjnej w porównaniu do braku finansowania tego leku wiąże się z większymi wydatkami płatnika publicznego w I roku finansowania o wartość: [REDACTED], w II roku o [REDACTED]¹² i w III roku o [REDACTED].

¹² Uwzględniając przejściową wycenę rytuksymabu (1,1010 pkt. zamiast 1,0595 pkt. za mg.) zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 59/2011/DGL z dnia 10 października 2011 r., które obowiązywać miało od dnia 1 stycznia 2012 r., wyniki analizy na budżet wnioskodawcy wynosiły (w wariancie prawdopodobnym) – 2,39 mln zł w I roku, 4,23 mln zł w II roku.

8. Piśmiennictwo

1. 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.
2. Ardeshtna K.M., Rituximab maintenance in relapsed or refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma: The evidence of its therapeutic value, *Core Evidence* 2007, 2 (2): 121-129.
3. Boland, A. B. 2009, Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. Health technology assessment (Winchester, England) 13 Suppl 2:Sep.
4. Cartron G., Solal-Céligny P., Maintenance therapy for low-grade lymphomas: has the time come? *Current Opinion in Oncology* 2007, Sep;19(5):425-32.
5. Case Jr. D.C., Desch C.E., Kalman L.A., i in., Community-based trial of R-CHOP and maintenance rituximab for intermediate- or high-grade non-Hodgkin lymphoma with first-cycle filgrastim for older patients, *Clinical Lymphoma and Myeloma* 2007, 7 (5): 354-360.
6. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B., Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI sponsored International Working Group, *Journal of Clinical Oncology* 1999, 17: 1244-1253.
7. Cheung, M. C. H. 2007, Rituximab in lymphoma: A systematic review and consensus practice guideline from Cancer Care Ontario. *Cancer Treatment Reviews* 33:161-176.
8. Forstpointner R., Dreyling M., Rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma, *Current Hematologic Malignancy Reports* 2007, 2(4): 213-218.
9. Forstpointner R., Unterhalt M., Dreyling M., i in., Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG), *Blood* 2006, Vol 108, No 13: 4003-8.
10. Freedman, A. 2011. Follicular lymphoma: 2011 update on diagnosis and management. *Am.J.Hematol.* 86:768-775.
11. Gadaj A., Polkowska M., Poręba A., i in., Rytuksymab w leczeniu podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe – analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2010.
12. Ghielmini, M. E. H. 2009, Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma (FL) receiving single agent rituximab at two different schedules in study SAKK 35/98. *Journal of Clinical Oncology Conference*:8512.
13. Ghielmini M., Rufibach K., Salles G., i in., Single agent rituximab in patients with follicular or mantle cell lymphoma: Clinical and biological factors that are predictive of response and event-free survival as well as the effect of rituximab on the immune system: A study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), *Annals of Oncology* 2005, 16(10): 1675-1682.
14. Ghielmini M., Schmitz S.F., Cogliatti S.B., i in., Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule, *Blood* 2004, Jun 15;103(12): 4416-23.
15. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328:1490.
16. Grillo-Lopez A.J., Cheson B.D., Horning S.J., i in., Response criteria for NHL: importance of 'normal' lymph node size and correlation with response rates, *Annals of Oncology* 2000, 11: 399-408.
17. Hainsworth J.D., First-line and maintenance treatment with rituximab for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma, *Seminars in Oncology* 2003, 30:1 Suppl.. 2: 9-15
18. Hainsworth J.D., Litchy S., Burris III H.A., i in., Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma, *Journal of Clinical Oncology* 2002, 20(20): 4261-4267.
19. Hainsworth J.D., Litchy S., Shaffer D.W., i in., Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma - a randomized

- phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network, *Journal of Clinical Oncology* 2005, Feb 20; 23(6):1088-95.
20. Hainsworth J.D., Prolonging Remission with Rituximab Maintenance Therapy, *Seminars in Oncology* 2004, 31:1 Suppl. 2: 17-21.
 21. Hainsworth J.D., Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: Interim follow-up of a multicenter phase II trial, *Seminars in Oncology* 2002, 29:1 Suppl. 2: 25-29.
 22. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., i in., World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting, *Journal of Clinical Oncology* 1999, 17: 3835-3849.
 23. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [updated September 2009]*, The Cochrane Collaboration 2009, available from www.cochrane-handbook.org
 24. Hochster H., Weller E., Gascoyne R.D., i in., Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: Results of the randomized phase III ECOG1496 study, *Journal of Clinical Oncology* 2009, 27(10): 1607-1614.
 25. Kasteng F, et al., Cost-effectiveness of maintenance rituximab treatment after second line therapy in patients with follicular lymphoma in Sweden. *Acta Oncologica*, 2008; 47: 10291036.
 26. Keating, G. M. 2010, Rituximab: A review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large b-cell lymphoma. *Drugs* 70:1445-1476.
 27. Keating, G. M. 2011., Spotlight on rituximab in chronic lymphocytic leukemia, low-grade or follicular lymphoma, and diffuse large B-Cell lymphoma. *BioDrugs* 25:55-61.
 28. Krajowy rejestr nowotworów. Centrum Onkologii w Warszawie, 2011. <http://85.128.14.124/krn/>
 29. Krzakowski M., Herman K., Jassem J., i. in., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r. część II*. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2009.
 30. Marinus HJ, van Oers. Rituximab maintenance in indolent lymphoma: indications and controversies. Department of Hematology, Academic Medical Center, Netherlands. *Current Oncology Reports* 2007; 9:378-383.
 31. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. i in., Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group, *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.
 32. Piro L.D., White C.A., Grillo-López A.J., i in., Extended Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma, *Annals of Oncology* 1999, Jun;10(6):655-61.
 33. Raport Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaki (PGC)/Seksja hematopatologiczna PTP. PGC 2007.
 34. Słomkowski M., Węzłowe postaci chłoniaków złośliwych nieziarniczych u osób dorosłych. *Postępy Nauk Medycznych* 2003, 3-4: 61-70.
 35. Soini, E. J. O. 2011., Treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma with or without rituximab: Cost-effectiveness and value of information based on a 5-year follow-up. *Annals of Oncology* 22:1189-1197.
 36. Szczeklik A. red. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
 37. Taverna, C. J., S. Bassi, F. Hitz, W. Mingrone, T. Pabst, L. Cevreska, A. Giglio, D. A. Vorobiof, M. Simcock, and M. Ghielmini. 2010, Rituximab maintenance treatment for a maximum of 5 years in follicular lymphoma: safety analysis of the randomized phase III trial SAKK 35/03 [abstract], *Blood* 116.
 38. Tuccori, M. F. 2009. Re: Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of the National Cancer Institute* 101:1288-1289.
 39. Unterhalt M., Forstpointner R., Dreyling M., i in., Rituximab maintenance after R-FCM salvage therapy in patients with follicular and mantle cell lymphomas - results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG), *Annals of Hematology* 2006, Vol 85, Suppl. 1: 36-73.
 40. van Oers M.H., Klasa R., Marcus R.E., i in., Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during

- induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial, *Blood* 2006, Vol 108, No 10: 3295-3301.
41. van Oers, M. H. J. 2007, Rituximab maintenance in indolent lymphoma: Indications and controversies. *Current Oncology Reports* 9:378-383.
 42. van Oers M.H., van Glabbeke M., Giurgea L., i in., Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study, *Journal of Clinical Oncology* 2010, Jun 10;28(17): 2853-8.
 43. van Oers M.H.J., Hagenbeck A., Van Glabbeke M., i in., Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (MabThera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: A phase III randomized clinical trial - Intergroup Collaborative Study, *Annals of Hematology* 2002, 81(10): 553-557.
 44. van Oers M.H.J., Klasa R., Marcus R.E. i in., Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial, *Blood* 2006, Vol 108, No 10:3295-301.
 45. van Oers, M. H. J., G. M. Van, I. Teodorovic, C. Rozewicz, R. Klasa, R. E. Marcus, M. Wolf, E. Kimpy, A. Hagenbeck, and M. J. Kersten. 2006. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab; MabThera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed / resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase III randomized intergroup clinical trial. *Annals of Hematology* 85:47.
 46. van-Oers, M. H. J., G. M. Van, I. Teodorovic, C. Rozewicz, R. Klasa, R. E. Marcus, i in., 2004, Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab; MabThera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed /resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: a phase III randomized Intergroup Clinical Trial. *Blood* 104:169.
 47. Vidal, L. G.-G. 2011, Immunotherapy for patients with follicular lymphoma: The contribution of systematic reviews. *Acta Haematologica* 125:23-31.
 48. Vidal L., Gafter-Gvili A., Leibovici L., i in., Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma, *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2009a, No 2.
 49. Vidal L., Gafter-Gvili A., Leibovici L., i in., Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials, *Journal of National Cancer Institute* 2009b, 101: 248-255.
 50. Vidal, L. G.-G. 2009c, Response: Re: Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of the National Cancer Institute* 101:1289-1290.
 51. Wake B, et al. Rituximab as third-line treatment for refractory or recurrent Stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2002; 6(3).
 52. Wells G.A., Sultan S.A., Chen L., i in., Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009.
 53. Witzens-Harig M., Reiz M., Heiss C., i in., Quality of life during maintenance therapy with the anti-CD20 antibody rituximab in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized controlled trial, *Annals of Hematology* 2009, Jan; 88(1): 51-7.

9. Załączniki

- AW-1. Analiza problemu decyzyjnego
- AW-2. Analiza efektywności klinicznej MabThera®
- AW-3. Analiza ekonomiczna MabThera®
- AW-4. Analiza wpływu na budżet MabThera®
- AW-5. TPZ: Leczenie chłoniaków złośliwych
- AW-6. Korespondencja MZ
- AW-7. Korespondencja NFZ
- AW-8. Korespondencja Roche
- AW-9. Stanowiska eksperckie
- AW-10. MabThera ChPL
- AW-11. Rekomendacja kliniczna NCCN 2011
- AW-12. Rekomendacja kliniczna ESMO 2010
- AW-13. Rekomendacja kliniczna PUO 2009
- AW-14. Rekomendacja kliniczna_finansowa NICE 2010
- AW-15. Rekomendacja finansowa PBAC 2006
- AW-16. Lista włączonych i wyłączonych publikacji
- AW-17. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych
- AW-18. Lista zgodności z wytycznymi
- AW-19. EPAR badanie PRIMA
- AW-20. Komunikat bezpieczeństwa DDL1
- AW-21. Komunikat bezpieczeństwa DDL2, 3