



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

- leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0448

Warszawa, luty 2012

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

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

[REDAKTOWANO]

Otrzymało opinie od ekspertów, których dane są pogrubione. [REDAKTOWANO] oraz [REDAKTOWANO] zadeklarowali konflikt interesów. Dodatkowo, w dniu 24 listopada 2011 r., otrzymano informację od [REDAKTOWANO], aby traktować opinię wystawioną przez [REDAKTOWANO] za równoważną z opinią [REDAKTOWANO].

W związku z faktem nieotrzymania opinii od większości w/w ekspertów w wymaganym terminie do 5 grudnia 2011 r. oraz doprecyzowaniem przez Ministra Zdrowia w dniu 1 grudnia 2011 r. tematu oceny i w konsekwencji prowadzeniem oceny zastosowania rytuksymabu tylko w leczeniu chłoniaków grudkowych i rozlanych, podjęto decyzję o wysłaniu próśb o opinie do dodatkowych ekspertów, załączono przy tym nową treść formularza eksperckiego zawierającego szczegółowe pytania w odniesieniu do chłoniaków rozlanych:

[REDAKTOWANO]

Otrzymało opinie od ekspertów, których dane są pogrubione. [REDAKTOWANO] oraz [REDAKTOWANO] zadeklarowali konflikt interesów. [REDAKTOWANO] oraz [REDAKTOWANO] zadeklarowali brak konfliktu interesów.

Dodatkowo zwrócono się o zajęcie stanowiska do [REDAKTOWANO]

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

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: cyklofosfamid + 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 Prognostyczny
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 nieziarniczny
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 wieloogniskowa
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	20
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	21
2.2.1. Istotność wnioskowanej technologii medycznej	21
2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych	22
2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej	22
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	23
2.3.1. Interwencje	23
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	24
2.3.1.2. Wskazania, których dotyczy ocena	24
2.3.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	24
2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	25
2.3.2. Komparatory	26
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu wg ekspertów klinicznych	26
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić ocenianą interwencję wg ekspertów klinicznych	27
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych	27
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych	28
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych	28
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	30
3. Opinie ekspertów	32
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	34
4.1. Rekomendacje kliniczne	34
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	36
5. Finansowanie ze środków publicznych	38
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	38
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	40
6. Wskazanie dowodów naukowych	42
6.1. Analiza kliniczna	42
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	43
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi AOTM45	43
6.1.3. Analiza kliniczna - charakterystyka badań pierwotnych	48

6.1.4. Wyniki analizy klinicznej	53
6.1.4.1. Skuteczność kliniczna.....	53
6.1.4.1.1. Informacje z raportu (zweryfikowane i uzupełnione przez analityków AOTM).....	53
6.1.4.1.2. Inne odnalezione informacje.....	78
6.1.4.2. Bezpieczeństwo	79
6.1.4.2.1. Informacje z raportu	79
6.1.4.3. Bezpieczeństwo i skuteczność – inne informacje odnalezione przez podmiot	86
6.1.4.3.1. Inne odnalezione informacje.....	87
6.1.4.4. Jakość życia	94
6.1.4.4.1. Inne odnalezione informacje.....	94
6.2. Analiza ekonomiczna.....	94
6.2.1. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	101
6.2.2. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	101
6.2.2.1. Informacje z raportu	101
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	104
6.3.1. Metodologia oceny	104
6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	107
6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	107
6.3.3.1. Informacje z raportu	107
6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	112
7. Podsumowanie	113
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny	113
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	113
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	115
8. Piśmiennictwo.....	124
9. Załączniki	130

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 chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP**”

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):

leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20

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 2011r. W związku z licznymi niejasnościami związanymi z oceną świadczenia Prezes AOTM zwrócił się do Ministra Zdrowia pismem nr AOTM/5035/OT/0761/235/11/ [REDAKTION] z dnia 25.11.2011r. z prośbą o podjęcie decyzji w sprawie zakresu oceny w wykonaniu AOTM oraz o przesunięcie wcześniej wyznaczonego terminu wydania rekomendacji.

Pismem nr MZ-PL-460-12508-21/GB/11 otrzymanym dnia 01.12.2011 r. Minister Zdrowia wyznaczył 2-miesięczny termin na wydanie rekomendacji Prezesa AOTM w przypadku wskazań, odnośnie których zostały przekazane analizy HTA przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego. Wyjaśniono, iż dla każdego z wskazań oraz poszczególnych etapów terapii należy przygotować odrębny raport. W kolejnym piśmie nr AOTM/337/OT/073/125/11/ [REDAKTION] z 19.01.2012r. Prezes AOTM zwrócił się z prośbą o zgodę na zaprezentowanie na posiedzeniu Rady Konsultacyjnej wszystkich raportów dotyczących stosowania rytuksymabu w leczeniu dwóch typów chłoniaków nieziarniczych – grudkowych i rozlanych – tak aby możliwe było uzyskanie stanowiska Rady w odniesieniu do jednego świadczenia opieki zdrowotnej Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie chłoniaków złośliwych”, który to program obejmuje leczenie rytuksymabem pacjentów cierpiących na chłoniaki grudkowe i rozlane. Zaproponowano także koniec lutego 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 chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP. Został on opracowany na podstawie następujących 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), Analiza problemu decyzyjnego. [REDAKTION], grudzień 2011 r.;
- Analiza kliniczna produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP w leczeniu indukcyjnym (I linia terapii) chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (ang. *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*, DLBCL) z dodatnim antygenem CD20 względem wybranego komparatora: chemioterapii według schematu CHOP. [REDAKTION], grudzień 2011 r.;
- Analiza ekonomiczna dotycząca stosowania w warunkach polskich produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w leczeniu pierwszej linii u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, Analiza kosztów-efektywności oraz analiza kosztów-użyteczności. [REDAKTION], grudzień 2011 r.;

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych rytuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią CHOP w I linii leczenia chorych na nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 w warunkach polskich, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED], grudzień 2011 r.

Stosowanie rytuksymabu w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP 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 rozlane mają przyporządkowany kod **C83**, a ich klasyfikacja jest następująca.

C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane

C83.0 Z małych komórek (rozłany)

C83.1 Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozłany)

C83.2 Mieszany z dużych i małych komórek (rozłany)

C83.4 Immunoblastyczny (rozłany)

C83.5 Limfoblastyczny (rozłany)

C83.6 Niezróżnicowany (rozłany)

C83.7 Guz (chłoniak) Burkitta

C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych

C83.9 Rozłany chłoniak nieziarniczy, nie określony

Występuje zatem niezgodność pomiędzy edycją polską a edycją Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) odnośnie klasyfikacji pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym z dużych komórek B –w edycji polskiej brak jest kodu C83.3 zawartego w aktualnej klasyfikacji WHO: *Diffuse Large B-cell Lymphoma* (chłoniak nieziarniczy rozłany z dużych komórek B).

Jest również możliwe, że pewna liczba chorych jest przydzielana do kodu **C85** - inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych.

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

W ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” mogą być leczeni pacjenci zgodnie z kodem C83, u których występuje potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy rozłany z dużych komórek B, z udokumentowana w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka. Jak wynika ze schematu dawkowania zawartego w w/w programie, rytuksymab w leczeniu chłoniaków rozlanych podawany może być w następujący sposób: „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”. Zauważyć należy, że produkt leczniczy Mabthera zarejestrowany został w leczeniu chłoniaków rozlanych na podstawie wyników badania (R+CHOP vs CHOP), w którym uczestniczyli pacjenci wcześniej nieleczeni, natomiast ani Charakterystyka Produktu Leczniczego w części ‘wskazania do stosowania’ (pkt 4.1.) ani TPZ ‘Leczenie chłoniaków złośliwych’ nie ogranicza stosowania leku tylko do pacjentów wcześniej nieleczonych.

Ocena świadczenia opieki zdrowotnej dla innych niż rozlane chłoniaków nieziarniczych – chłoniaków grudkowych – dokonana została w oparciu o trzy 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; 2.

Rytuksymab w leczeniu podtrzymującym po I linii terapii indukcyjnej chorych na chłoniaki grudkowe oraz 3. Rytuksymab w leczeniu podtrzymującym po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe oraz przedstawiona odpowiednio w raportach nr AOTM-OT-0291, AOTM-OT-0446 oraz AOTM-OT-0447. 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 wznowy po chemioterapii oceniono w raporcie skróconym nr AOTM-OT-0449.

Źródło: AW-5, AW-6, AW-7, AW-8, AW-10

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 według 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, kępki Peyera, śledziona, MALT). W związku z tym klasyfikacja ta wskazuje na następujące kategorie chłoniaków nieziarniczych:

I. nowotwory z komórek B

I-1. Nowotwór komórki prekursorowej linii B

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

II. nowotwory z komórek linii T i NK

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

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

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

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

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

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

Chłoniaki nieziarnicze stanowią 4-5% nowotworów złośliwych w Polsce. Rzeczywista zapadalność w naszym kraju jest najprawdopodobniej większa, co wynika ze znacznego niedorejestrowania tych chorób. Na świecie częstość występowania chłoniaków rośnie o ok. 5% rocznie i jest to jeden z najwyższych wskaźników spośród wszystkich rodzajów nowotworów. Tendencja ta może się wiązać z udoskonaleniem technik diagnostycznych i większą wykrywalnością chłoniaków, głównie jednak wpływa na nią wysoka zachorowalność na chłoniaki u młodych mężczyzn z zakażeniem 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 rozlane, a w szczególności chłoniaki rozlane z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20.

Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B występuje wówczas, gdy układ nacieku jest rozlany i zawiera centrocyty. Jest jedną z najbardziej heterogenicznych grup nowotworów pod względem klinicznym,

morfologicznym i genetycznym. Znajduje to odzwierciedlenie w problemach z klasyfikowaniem tego podtypu chłoniaka nieziarniczego i wywołuje potrzebę częstych zmian w klasyfikacji.

Zgodnie z ostatnią wersją klasyfikacji WHO z 2008 r. odmiany chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B przedstawiają się następująco (Tab.3.).

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

Klasyfikacja chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (WHO 2008)		
Chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B bliżej nieokreślony (DLBCL NOS – <i>diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified</i>)	Powszechne warianty morfologiczne	Centroblastyczny
		Immunoblastyczny
		Anaplastyczny
	Rzadsze warianty morfologiczne - podgrupy molekularne	Z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, <i>germinal center B-cell-like</i>)
		Z aktywowanych komórek B (ABC, <i>activated B-cell-like</i>)
	Rzadsze warianty morfologiczne - podgrupy immunohistochemiczne	DLBCL z ekspresją CD5 (<i>CD5-positive DLBCL</i>)
Z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, <i>germinal center B-cell-like</i>)		
Z komórek nie pochodzących z ośrodków rozmnażania (<i>non-GCB, germinal center B-cell-like</i>)		
Chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B, podtypy (<i>diffuse large B-cell lymphoma, subtypes</i>)	Chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami	
	Pierwotny DLBCL mózgu	
	Pierwotny skórny DLBCL kończyn dolnych	
	EBV-dodatni DLBCL wieku podeszłego	
	Pierwotny chłoniak z dużych komórek B śródpiersia	
	Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B	
	DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem	
	<i>Lymphomatoid granulomatosis</i>	
	Chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B-ALK-dodatni	
	Chłoniak plazmablastyczny	
	Chłoniak z dużych komórek B rozwijający się w wielogniskowej chorobie Castlemana z towarzyszącym zakażeniem HHV-8	
	Pierwotny chłoniak wysiękowy	

Chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony (DLBCL, NOS ang. *not otherwise specified*) jest wyraźnie heterogenną kategorią chłoniaków obejmującą różne podtypy kliniczne, dla których brak jest precyzyjnie zdefiniowanych kryteriów diagnostycznych, dlatego zostały objęte wspólnym określeniem DLBCL nieokreślonych. Na podstawie cech morfologicznych wyróżnia się kilka

wariantów DLBCL, NOS, w tym podtypy: centroblastyczny, immunoblastyczny, anaplastyczny. Badania molekularne pozwalają na rozróżnienie postaci o sygnaturze genetycznej odpowiadającej komórkom B ośrodków rozmnażania (*germinal centre B-cell like* – GCB) lub aktywowanym komórkom B (*activated B-cell like* – ABC). W ok. 60% przypadków DLBCL, NOS przebiega w postaci węzłowej, a do najczęstszych lokalizacji pozawęzłowych należą: przewód pokarmowy, skóra, płuca, narządy płciowe, OUN, wątroba i śledziona. Rzadko dochodzi do zajęcia szpiku i krwi obwodowej. Komórki chłoniakowe wykazują ekspresję antygenów pan-B i BCL-6, rzadziej BCL-2 i CD10 (25-50%) i wyjątkowo CD5(10%). W 30-40% przypadków DLBCL dochodzi do nieprawidłowości w obrębie genu BCL-6 (3q27). U 15-30% chorych stwierdza się t(14;18) prowadzącą do nadmiernej ekspresji białka BCL-2. Trzecią pod względem częstości jest t(8;14), wywołująca zwiększoną ekspresję MYC i korelująca z pozawęzłową lokalizacją DLBCL.

Chłoniak z dużych komórek B bogaty w komórki T/histiocyty występuje przede wszystkim u mężczyzn w średnim wieku, zwykle przebiega z objawami ogólnymi i zajęciem węzłów chłonnych, szpiku, wątroby i śledziona. Komórki chłoniakowe wykazują ekspresję antygenów pan-B i BCL-6, niekiedy także BCL-2 i EMA, przy braku ekspresji CD15, CD30 i CD138. Są otoczone licznymi histiocyty (CD68+) i komórkami T (CD3+, CD5+). Nie ma typowych zmian cytogenetycznych i molekularnych.

Pierwotny chłoniak rozlany z dużych komórek B ośrodkowego układu nerwowego (DLBCL-CNS) występuje u immunokompetentnych osób w starszym wieku, zwykle pod postacią nacieku śródmózgowego lub wewnątrzgałkowego. Ma szczególną predylekcję do zajmowania miejsc uprzywilejowania immunologicznego, dla których oprócz mózgu i gałki ocznej należą także jądra. Ta szczególna cecha wynika z obniżenia lub braku ekspresji antygenów HLA klasy I i II na powierzchni komórek chłoniakowych, co ułatwia im wymknięcie się spod nadzoru immunologicznego. DLBCL-CNS cechuje ekspresja antygenów pan-B, w większości przypadków BCL-6(60-80%) i MUM1(90%), a niekiedy także CD10 (10-20%). W 30-40% przypadków dochodzi do translokacji genu BCL-6. Często obserwuje się del6q odpowiedzialną za utratę ekspresji antygenów HLA i naddatki materiału genetycznego w obszarach 12q, 22q i 18q21, skutkujące zwiększeniem liczby kopii lub amplifikacją genów BCL-2 i MALT1.

Pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B typu kończynowego (PCLBCL, leg type) stanowi ok. 4% wszystkich pierwotnych chłoniaków skóry i ok. 20% chłoniaków B-komórkowych o tej lokalizacji narządowej, zwykle na kończynach dolnych (ok. 90%) i rzadko w innych obszarach. Najczęściej występuje u kobiet w starszym wieku. Komórki chłoniakowe cechuje ekspresja CD20 i CD79a, a także BCL-6 i w przeciwieństwie do pierwotnego skórnego chłoniaka grudkowego, także BCL-2 i MUM1 przy braku ekspresji CD10. Typowe dla PCLBCL typu kończynowego jest występowanie aberracji chromosomowych typowych dla DLBCL, NOS z wyjątkiem t(14;18), choć z amplifikacją genu i zwiększoną ekspresją białka BCL-2. Profil ekspresji genów przypomina molekularny podtyp ABC (DLBCL, NOS).

Chłoniak rozlany z dużych komórek B osób starszych, EBV pozytywny (DLBCL-EBV+) występuje u osób immunokompetentnych po 50 roku życia, przy czym częstość jego występowania zwiększa się z wiekiem. Jest to spowodowane procesem „starzenia” się układu odpornościowego, w przebiegu którego może dojść do utraty nadzoru immunologicznego i limfoproliferacji stymulowanej obecnością wirusa EBV. Występowanie tego typu chłoniaka w osoby młodszej zdarza się bardzo rzadko i w takich przypadkach konieczne jest wykluczenie stanu upośledzenia odporności jako podłoża patogenetycznej choroby. Około 70% przypadków DLBCL-EBV+ przebiega z zajęciem narządów pozalimfatycznych (skóra, płuca, przewód pokarmowy), z powiększeniem węzłów chłonnych lub bez. Immunofenotypowo komórki DLBCL-EBV+ charakteryzuje obecność CD20 i CD79a i zwykle MUM1, przy braku ekspresji CD10 i BCL-6. Charakterystyczna jest obecność białek swoistych dla EBV, w ponad 90% przypadków wykrywa się LMP1 i w 25% EBNA-2. Nie ma typowych zmian genetycznych i molekularnych.

Chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych komórek B (PMLBCL), jest odmianą DLBCL wywodząca się z grasicznych limfocytów B. Występuje przede wszystkim u kobiet w młodym i średnim wieku. W obrazie klinicznym dominuje dynamicznie rosnący guz śródpiersia, któremu często towarzyszy zespół żyły głównej górnej. W przypadku uogólnienia procesu chorobowego lokalizuje się zwykle pozawęzłowo. Komórki chłoniakowe mają różną wielkość i kształt jąder, a w obrazie mikroskopowym dominuje włóknienie podścieliska; wykazują ekspresję antygenów CD19 i CD20, bez CD5, CD10 i CD23. Ekspresja antygeny CD30 utrudnia różnicowanie z klasyczną postacią chłoniaka Hodgkina, komórki PMLBCL wykazują jednak

dodatkowo ekspresję CD45. Najczęstszą aberracją cytogenetyczną są naddatki materiału genetycznego w obrębie chromosomu 9p. W odróżnieniu od DLBCL nie stwierdza się aberracji molekularnych w zakresie genów kodujących białka BCL-2, BCL-6 i MYC.

Chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B jest bardzo rzadką odmianą DLBCL, którą charakteryzuje obecność komórek chłoniakowych w świetle małych naczyń krwionośnych, głównie włosowatych. W obrazie klinicznym dominuje zajęcie narządów pozalimfatycznych, w tym OUN, skóry, płuc, nerek, nadnerczy, często z towarzyszącym zespołem krzepnięcia wewnątrznaczyniowego i zmianami krwotocznymi, zakrzepowymi i martwiczymi w obrębie zajętych tkanek. Komórki chłoniakowe wykazują ekspresję antygenów pan-B i niekiedy CD5. Predylekcją do lokalizacji śródnaczyniowej wynikać może z utraty cząsteczek adhezyjnych przez komórki chłoniakowe, w tym CD29 (β1 integryny) i CD54 (ICAM-1). Nie ma typowych zmian cytogenetycznych i molekularnych.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B związany z przewlekłym stanem zapalnym (DLBCLCI) jest chłoniakiem powstałym na tle długotrwałego procesu zapalnego, zwykle obejmującego surowicze jamy ciała. Typowym przykładem jest chłoniak opłucnej powstały jako powikłanie długotrwałego ropnego procesu zapalnego (*pyothorax-associated lymphoma* – PAL), a także lokalizacja w stawach, kościach i tkankach miękkich po przebytych zapaleniu kości i szpiku, wszczepieniu metalowych implantów lub w przebiegu niegojących się zmian zapalnych zespołu pozakrzepowego. W odróżnieniu od PEL wzrastającego w postaci wysiękowej, PAL tworzy zwykle rozległe masy guzowate w obrębie jamy opłucnej. Chorują zwykle osoby w starszym wieku, a czynnikiem który sprzyja wystąpieniu chłoniaka jest obecność EBV w formie latentnej. Dowodzi tego m.in. ekspresja w komórkach chłoniakowych białek LMP1 i EBNA-2. Profil immunofenotypowy przypomina DLBCL, NOS, chociaż w części przypadków przebiegających z różnicowaniem plazmatyczno-komórkowym może dochodzić do utraty ekspresji CD20, CD79a i pojawienia się CD138. W kariotypie obserwuje się liczne zaburzenia ilościowe i jakościowe, a w profilu molekularnym zwraca uwagę zwiększona ekspresja genu indukowanego interferonem (IFI27) i zmniejszona ekspresja HLA klasy I.

Lymphomatoid granulomatosis (LYG) jest chłoniakiem z komórek B (EBV+), proliferujących w otoczeniu reaktywnych limfocytów T i zmian degeneracyjnych w drobnych naczyniach krwionośnych. Lokalizuje się głównie w narządach pozalimfatycznych: płucach (90%), rzadziej w mózgu, nerkach, wątrobie i w skórze. Stopień agresywności nowotworu zależy od odsetka dużych komórek B. LYG występuje przede wszystkim u osób dorosłych z wrodzonym i nabytym niedoborem odporności, np. w przebiegu leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu lub zakażenia HIV. Immunofenotypowo komórki EBV+ wykazują ekspresję CD20 i często CD30, przy braku CD15. Reaktywne limfocyty T CD3+ wykazują też ekspresję CD4 lub rzadziej CD8. Nie ma typowych zmian cytogenetycznych i molekularnych.

Chłoniak z dużych komórek B, ALK+ (LBCL-ALK+) jest bardzo rzadko występującym chłoniakiem B-komórkowym przebiegającym z ekspresją kinazy ALK, zwykle bez t(2;5). Mężczyźni chorują znacznie częściej niż kobiety, zwykle w młodym i średnim wieku. Najczęściej dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych, niekiedy z masywnym powiększeniem węzłów chłonnych śródpiersia, ale także narządów pozalimfatycznych: nosogardła, żołądka, kości i tkanek miękkich. Komórki chłoniakowe, poza ekspresją kinazy ALK, cechuje obecność EMA i CD138, przy braku antygenów panB i CD30. Najczęstszą aberracją cytogenetyczną odpowiedzialną za obecność białka fuzyjnego CLTC-ALK jest t(2;17) (p23;q23).

Chłoniak plazmablastyczny (PBL) występuje rzadko, przede wszystkim u osób z zakażeniem HIV lub z innym niedoborem odporności. Niekiedy występuje w przebiegu szpiczaka plazmacytowego, ale w takim przypadku jest on zwykle przejawem transformacji plazmablastycznej, a nie PBL powstałym *de novo*. Najczęstszym miejscem lokalizacji jest jama ustna i rzadziej inne obszary pozawęzłowe: zatoki oboczne nosa, oczodoły, skóra, kości, tkanki miękkie. Komórki chłoniakowe wykazują zwykle obecność EBV i brak HHV8 oraz wysoki indeks proliferacyjny (Ki67>90%). Immunofenotyp wykazuje cech komórek plazmatycznych: CD138+, CD38+, MUM1+, przy braku lub niewielkiej ekspresji CD20 i CD45. W większości przypadków stwierdza się obecność CD79a i nierzadko EMA i CD30. Nie ma typowych zmian cytogenetycznych i molekularnych.

Chłoniak z dużych komórek B związany z zależną od wirusa HHV8 wieloogniskową chorobą Castlemana (LBCL-MCD-HHV8+) jest spowodowany monoklonalną proliferacją limfocytów B zakażonych wirusem HHV8 u chorych z MCD, najczęściej w przebiegu zakażenia wirusem HIV. Najczęściej lokalizuje się w węzłach chłonnych i śledzionie, rzadziej w wątrobie, płucach i przewodzie pokarmowym. Typową cechą jest obecność w komórkach chłoniakowych latentnego białka wirusowego HHV8 (LANA-1) i antygeny CD20, przy braku CD79a i CD138. Nie ma typowych zmian cytogenetycznych i molekularnych.

Pierwotny chłoniak wysiękowy (PEL) jest bardzo rzadkim NHL, występującym w stanach znacznego upośledzenia odporności, najczęściej u młodych mężczyzn chorych na AIDS. Przebiega z obecnością wysięku w jamach surowiczych (opłucnej, osierdza, otrzewnej), bez powiększenia węzłów chłonnych, śledziony czy wątroby. Typową cechą jest obecność genomu wirusa HHV-8 w komórkach chłoniakowych i często EBV. Komórki chłoniakowe nie wykazują ekspresji antygenów pan-B, zwykle jednak mają antygen CD45, CD30, CD38 i CD138, a niekiedy także antygeny T-komórkowe. Z tego powodu często pojawiają się trudności diagnostyczne w różnicowaniu PEL z innymi chłoniakami. Decydującym badaniem w tych przypadkach może być wykazanie obecności latentnego białka wirusowego HHV8 – LANA lub genomu wirusa. Nie ma typowych zmian cytogenetycznych i molekularnych.

Epidemiologia

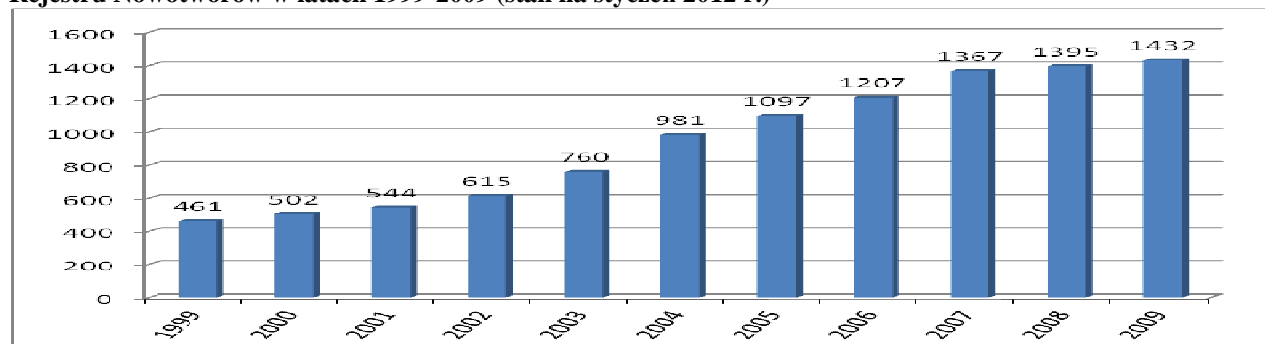
Poniżej przedstawione są dane epidemiologiczne w odniesieniu do chłoniaków nieziarniczych rozlanych uzyskane z Krajowego Rejestru Nowotworów (stan na styczeń 2012 r.). Przy interpretacji tych danych należy mieć na uwadze fakt, że wartości prezentowane przez KRN są często niedoszacowane, ponadto w związku 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 rozlanego dla rozpoznania C83 (wszystkie podtypy łącznie) zgodnie z danymi KRN przedstawia tab. 4. oraz wykres 1 poniżej.

Tab. 4. Roczne liczby zachorowań na chłoniaka rozlanego dla rozpoznania C83 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	250	211	283	219	292	252	355	260	424	336	518	463	603	494	648	559	730	637	727	668	728	704
Łącznie	461		502		544		615		760		981		1097		1207		1367		1395		1432	
Wzrost/spadek w stosunku do roku poprzedniego	-		9%		8%		13%		24%		29%		12%		10%		13%		2%		3%	
Średni wzrost liczby zachorowań	12%																					

Wykres 1. Liczba zachorowań na chłoniaka rozlanego dla rozpoznania C83 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na styczeń 2012 r.)

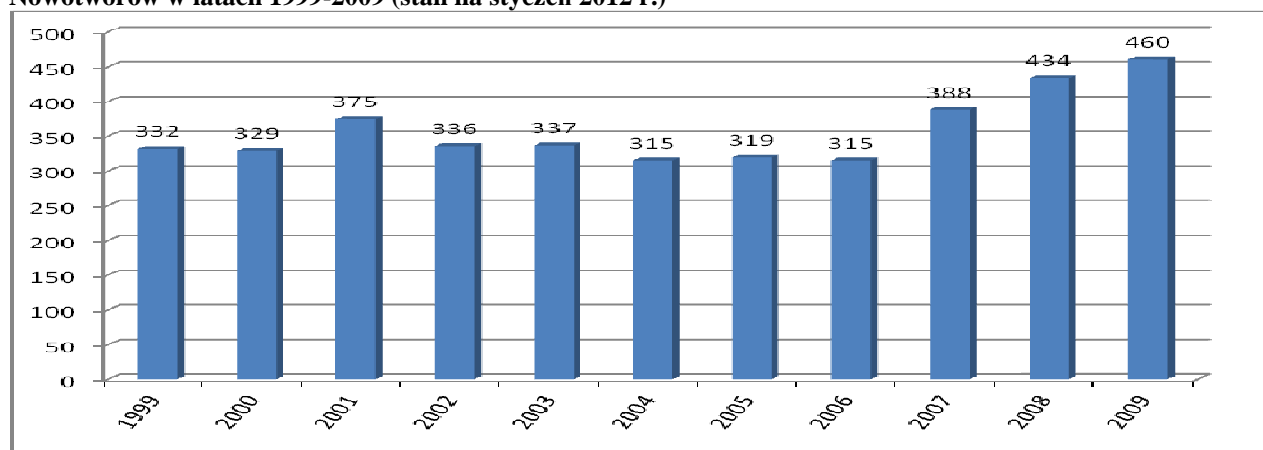


Roczne liczby zgonów na chłoniaka rozlanego dla rozpoznania C83 zgodnie z danymi KRN przedstawia tab. 5. oraz wykres 2 poniżej.

Tab. 5. Roczne liczby zgonów na chłoniaka rozlanego dla rozpoznania C83 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na styczeń 2012 r.)

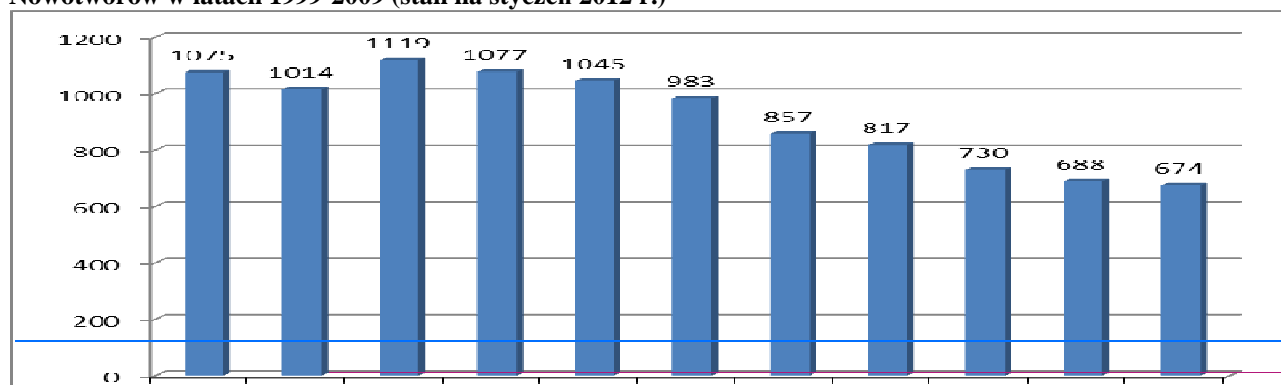
Rok	1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009	
	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K
Płeć	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K
Roczna liczba zachorowań	250	211	283	219	292	252	355	260	424	336	518	463	603	494	648	559	730	637	727	668	728	704
Łącznie	461		502		544		615		760		981		1097		1207		1367		1395		1432	
Wzrost/spadek w stosunku do roku poprzedniego	-		9%		8%		13%		24%		29%		12%		10%		13%		2%		3%	
Średni wzrost liczby zachorowań	12%																					

Wykres 2. Liczba zgonów na chłoniaka rozlanego dla rozpoznania C83 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na styczeń 2012 r.)

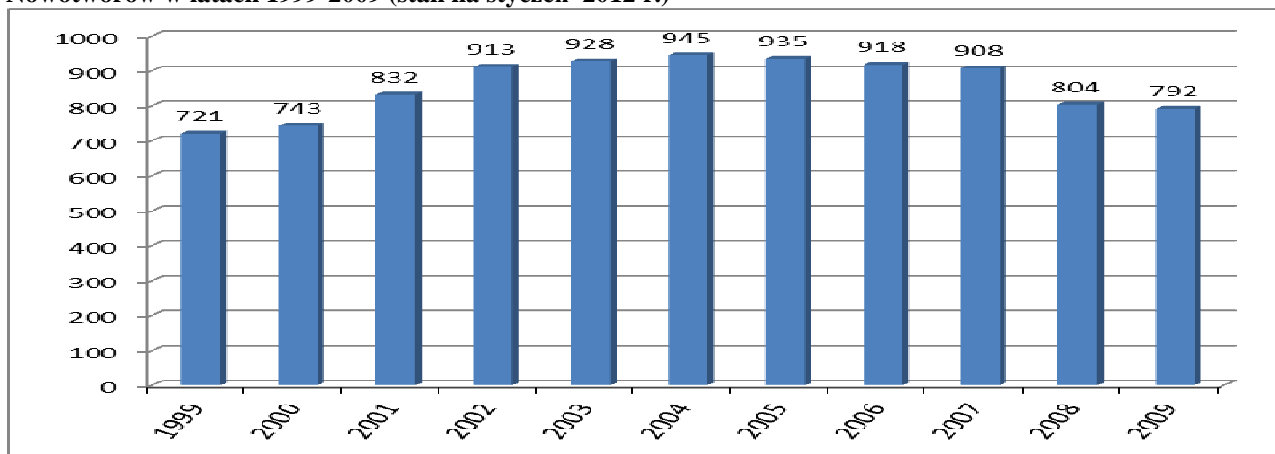


Ze względu na fakt, że pewna część chorych na chłoniaki rozlane zamiast do kodu C83 może być zakwalifikowana do kodu C85, poniżej przedstawiono wykres 3 przedstawiający roczne liczby zachorowań oraz wykres 4 przedstawiający roczne liczby zgonów chorych zakwalifikowanych do kodu C85.

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 cytostatyczne 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

Chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu miesięcy.

NHL agresywne – do których zalicza się chłoniaki B-komórkowe: DLBCL, NOS i jego warianty morfologiczne i kliniczne – cechują się znaczną chemiowrażliwością. Odsetek uzyskiwanych całkowitych remisji (CR) przekracza 60%, a częstość wyleczeń wynosi 40-50%. U chorych na DLBCL z ≥ 3 obciążającymi czynnikami rokowniczymi, odsetek CR nie przekracza 45%, a 5 lat przeżywa tylko 25% chorych. U chorych dobrze rokujących (<3 obciążające czynniki rokownicze) wyniki leczenia są znacznie lepsze: odsetek CR wynosi >80%, a 5-letnich przeżyć ok. 70%.

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

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

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

Źródło:

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

<http://85.128.14.124/krm/>

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

	Przedwzrosty	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
██████████*	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: „zaniechanie leczenia lub niedostateczne leczenie DLBCL skraca przeżycie pacjentów oraz upośledza jakość życia i zaburza funkcjonowanie społeczne pacjentów we wszystkich obszarach”

Źródło: AW-9

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Produkt leczniczy MabThera w leczeniu chłoniaka rozlanego jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”. W ramach tego Programu mogą być leczeni pacjenci z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem nieziarniczym rozlanym z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka. 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. Jest to zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), która dodatkowo określa, że rytuksymab powinien być podawany w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP.

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. 7. Istotność wnioskowanej technologii wg ekspertów klinicznych

	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość

(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^^^^	
		X		
		X		

*ekspert zgłosił konflikt interesów

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

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

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

^^^^ uzasadnienie: „[redacted]”

^^^^^ uzasadnienie: „właściwe leczenie DLBCL tak pierwszej linii jak i postaci opornych/nawrotowych zwiększa prawdopodobieństwo wyleczenia choroby, a tym samym wydłuża całkowity czas przeżycia pacjentów. Poprawia też jakość uzyskanej remisji, a tym samym ma istotny wpływ na jakość życia”

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 technologie bez zastosowania rytuksymabu. Technologie te zostały opisane w punkcie 2.3.2. poniżej.

2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych KRN w latach od 2005 do 2009 rocznie w Polsce rejestrowano średnio od ok. 1100 do 1430 przypadków zachorowań na chłoniaka rozlanego zgodnie z kodem C83. W odniesieniu do kodu C85, do których może być kwalifikowana pewna część pacjentów cierpiących na chłoniaki rozlane, wg danych KRN w latach od 2005 do 2009 w Polsce rejestrowano średnio od ok. 860 do 670 przypadków zachorowań. Widoczna jest zatem tendencja spadkowa w kwalifikowaniu chorych do kodu C85 oraz wzrostowa w kwalifikowaniu do kodu C83. Szczegółowe dane epidemiologiczne w odniesieniu do chłoniaków rozlanych 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. Według danych PLGR chłoniak rozlany z dużych komórek B stanowi 21% wszystkich nowych rozpoznań chłoniaków.

Zgodnie z danymi DGL NFZ, do leczenia chłoniaków złośliwych zgodnie z kodem C82 i C83 w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” rocznie kwalifikowanych jest ok. 1370-1800 pacjentów począwszy od 2009 r. (patrz punkt 5.1. poniżej).

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 Fcy, 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 (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).**
- Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) – w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny, w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów.
- Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) – w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

Dawkowanie i długość trwania terapii w nieziarniczych chłoniakach rozlanych:

Produkt leczniczy MabThera powinien być stosowany z chemioterapią wg schemtu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m^2 pow. ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP.

Przeciwwskazania:

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

Źródło: 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 marcu 2002 r. produkt leczniczy uzyskał rozszerzenie wskazań rejestracyjnych o zastosowanie w leczeniu skojarzonym z chemioterapią wg schemtu CHOP chorych na nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne na czas nieokreślony.

Źródło: AW-10



2.3.1.2. Wskazania, których dotyczy ocena

Nieziarnicze chłoniaki grudkowe – leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP

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

	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie
 *	Wszystkie chłoniaki nieziarnicze z komórek B z ekspresją cząsteczki CD20 (tj. wyłączając szpiczaka plazmocytozowego, ale włączając makroglobulinemię Waldenstroema). Obejmuje to rocznie w Polsce parę tysięcy ludzi, przy czym chorobowość jest tu trudno określić, gdyż nie prowadzone są statystyki. Ponadto, niektóre przypadki chłoniaka Hodgkina (z naciekiem limfocytów). Oprócz tego rytuksymab ma wskazania w nienowotworowych autoimmunizacyjnych chorobach krwi takich jak pierwotna małopłytkowość immunizacyjna, niedokrwistość autoimmunohemolityczna i takich chorych, którzy mogą skorzystać z działania tego leku (stosowany jest on głównie w przypadkach opornych na inne metody) jest między 100 a 200 rocznie.
 *	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>Wnioskowana technologia medyczna (zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią lub w monoterapii) prócz chorych na chłoniaka grudkowego we wszystkich liniach i etapach terapii jest niezbędna w leczeniu chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, przewlekłej białaczki limfocytowej i w pozostałych postaciach chłoniaków B komórkowych: chłoniaka z komórek płaszczą, chłoniaka strefy brzeżnej, MALT, limfoplazmocytozowego, Burkitta, makroglobulinemii Waldenströma i złośliwych chorób immunoproliferacyjnych np. PTLD.</p> <p>W odniesieniu do opisu, chorobowość wynosi 16/100 000 (opis PT 8/2010 NFZ). Według danych Polskiej Badawczej Grupy Chłoniakowej PLRG, chłoniak grudkowy stanowi ok. 6% wszystkich B-NHL. Daje to około 400 nowych chorych rocznie. Do leczenia I rzutu po wyłączeniu chorych poddanych dokładnej obserwacji (strategia <i>watch and wait</i>) przystąpi ok. 320 chorych. Leczenie podtrzymujące to 80-85% chorych poddanych terapii indukcyjnej (estymacja – ok. 250 chorych 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 PTLD, należą do rzadkości – parędziesiąt zachorowań rocznie. Dane o częstości chłoniaków wzięto z rejestru prowadzonego przez Polskie Towarzystwo Patologów, w oparciu o dane pochodzące bezpośrednio z pracowni histopatologicznych (ponad 16 000 przypadków, z kolejnych paru lat). Od powyższych liczb należy odjąć ok. 20%, ze względu na chorych, których stan w ogóle nie pozwala na podjęcie leczenia p-nowotworowego, i pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych.</p>
	<p>Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią jest obecnie uznawany za leczenie standardowe w DLBCL, FL oraz w przewlekłej białaczce limfocytowej (CLL). Z przyczyn wskazanych powyżej (brak wiarygodnych rejestrów) zapadalność na te choroby w Polsce jest trudna do dokładnej oceny, ale biorąc pod uwagę statystyki wykonane w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej zachorowalność na te choroby można w przybliżeniu oszacować 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), ok. 2/3 pacjentów chorych na FL (rytuksymab w skojarzeniu ze schematem COP, bendamustyną lub CHOP – 6 kursów) 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 dużych 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 brak leczenia rytuksymabem i stosowanie tylko schematów CHOP. Cyklofosfamid, doksorubicyna i winkrystyna to chemioterapeutyki, prednizon jest pochodną kortyzolu i stosowany jest wspomagająco. W opinii analityków AOTM dobór ten jest prawidłowy.

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

- CHOEP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon
- CNOP – cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon
- ACVBP - cyklofosfamid, doksorubicyna, windezyna, bleomycyna, prednizon.

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

Ekspert	Opinia
[REDAKTOWANO]* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Immunochemioterapia wielolekowa (z rytuksymabem), chemioterapia wielolekowa, intensywne submieloablacyjna terapia 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
[REDAKTOWANO] (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	W przypadku chłoniaka rozlanego z dużych komórek B: rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią CHOP
[REDAKTOWANO]*	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]*	Polichemioterapia CHOP + rytuksymab
[REDAKTOWANO]*	Obecnie jest program terapeutyczny i nie ma innego sposobu leczenia jak rytuksymab + CHOP
[REDAKTOWANO]	Skojarzone leczenie chemioterapia + rytuksymab

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

Ekspert	Opinia
[redacted]* (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
[redacted]* (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)
[redacted] (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Brak jest alternatywnych technologii, które byłyby zgodne z europejskim i światowym standardem
[redacted]*	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]*	Nie ma alternatywy
[redacted]*	Rytuksymab + bendamustyna
[redacted]	Nie może zastąpić

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

Ekspert	Opinia
[redacted]* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Metody jak w tab. 9 bez rytuksymabu
[redacted] (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
[redacted]*	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]*	Nie ma alternatywy
[redacted]*	Obecnie nie ma

[REDACTED]	Jak w tab. 10
------------	---------------

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

Ekspert	Opinia
[REDACTED]* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarnicznych i wszystkich etapów ich leczenia)	Jak w tab. 9
[REDACTED] (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarnicznych i wszystkich etapów ich leczenia)	Dla większości wskazań brak jest alternatywnych technologii, które byłyby zgodne z europejskim i światowym standardem.
[REDACTED]*	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]*	Aktualnie nie ma alternatywy dla zastosowania rytuksymabu w DLBCL w rutynowym postępowaniu (tzn. poza kontekstem prób klinicznych)
[REDACTED]*	Armitage, J. O. Improving therapy for patients with aggressive lymphoma. <i>Transfusion & Apheresis Medicine</i> 44: 179-82, 2011. NCCN Guidelines – Non Hodgkin’s Lymphomas, version 1.2012. Initial treatment of advanced stage diffuse large B cell lymphoma. UpToDate version 19.3.2012
[REDACTED]	Jak w tab. 10

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

Ekspert	Opinia
[REDACTED]* (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarnicznych i wszystkich etapów ich leczenia)	Jak w tab. 9
[REDACTED] (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarnicznych i wszystkich etapów ich leczenia)	Jak w tab. 12

[REDACTED]*	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]*	Wnioskowana technologia jest obecnie zalecana w Polsce do stosowania w rutynowej praktyce klinicznej (z uwzględnieniem ograniczeń wynikających z zasad jej finansowania przez NFZ)
[REDACTED]*	Program lekowy NFZ
[REDACTED]	Jak w tab. 10

*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. 14. 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) leczenia konsolidacyjnego, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan) z wykazu świadczeń gwarantowanych.	Prezes AOTM rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan)” rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej
Stanowisko RK nr 29/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 21/2011	11.04.2011	Levact (bendamustyna)	Indolentny chłoniak 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. 15. 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:

- [REDAKTOWANE] (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych, 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 antygeny CD20. Właśnie dlatego, że lek jest cały czas intensywnie badany i nadal optymalizowane jest jego wykorzystanie trudno jest dekretować szczegółowy sposób leczenia.

- [REDAKTOWANE] (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych, 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 antygeny 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, 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 był 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 także lekiem z wyboru w przypadkach potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej spowodowanej reaktywacją wirusa EBV oraz w sterydoodpornej 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.

Opinia [REDAKTOWANE] (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych):

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).

- [REDAKTOWANE] (ekspert zgłosił konflikt interesów):

- [REDAKTOWANE] (ekspert zgłosił konflikt interesów):

Odnosnie zastosowania rytuksymabu w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii oraz w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20: Z uwagi na to, że zastosowanie rytuksymabu istotnie poprawiło wyniki leczenia tych typów chłoniaków, szczególnie w zakresie odsetka odpowiedzi i długości okresu

wolnego od progresji oraz, w niektórych sytuacjach, też okresu przeżycia, uważam że wnioskowane technologie powinny być finansowane ze środków publicznych w tych wskazaniach. Jest to szczególnie istotne w przypadku DLBCL, gdzie istnieje możliwość wyleczenia.

- [REDACTED] (ekspert zgłosił konflikt interesów):

Chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B CD20+ leczy się schematem rytuksymab + CHOP i winno być finansowane ze środków publicznych.

- [REDACTED]

Terapia tego rodzaju powinna być finansowana w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego.

Źródło: AW-9

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Poniżej przedstawiono zestawienie polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (*practice guidelines*) mające na celu porównanie aktualnych sposobów leczenia chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B.

Tabela 16. Zestawienie wytycznych dotyczących leczenia pierwszej linii chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B.

Organizacja	Rok	Kraj	Leczenie pierwszej linii
PUO	2009	Polska	- standardowe leczenie to R-CHOP-21 (4-8 cykli w zależności od zaawansowania choroby i tempa odpowiedzi na terapię).
PRGL	2010	Polska	Profilaktyka zajęcia ośrodkowego układu nerwowego: - cytometria przepływowa wynik (-) 2 czynniki ryzyka lub szczególne lokalizacje to metotreksat x 4 dooponowo równoległe do leczenia systemowego, - cytometria przepływowa wynik (+) to NMR mózgu, leczenie jak w przypadku pierwotnego zajęcia OUN, - cytometria przepływowa wynik (-), < 2 czynników ryzyka bez szczególnych lokalizacji to brak profilaktyki OUN.
PTHIT	2010	Polska	- opierają się na wytycznych ESMO
ESMO	2010	Europa	- wiek < 60 i aaIPI ≤ 1 to R-CHOP-21 (6-8 cykli), - wiek < 60 i aaIPI ≥ 2 brak standardów postępowania (najczęściej stosuje się R-CHOP-21, 6-8 cykli, niekiedy R-CHOP-14 lub R-AVBP-14), - wiek (60-80 lat) to R-CHOP (8 cykli), - wiek > 80 lat (R-CHOP).
MCCN	2010	Wielka Brytania	- R-CHOP, - gdy pojawią się zaburzenia pracy serca możliwość zamiany na immunochemioterapię R-CEOP.
WSCN	2009	Szkocja	- chłoniak w stopniu zaawansowania IA według skali Ann Arbor bez niekorzystnych czynników rokowniczych to R-CHOP (3 cykle), później IFRT, - chłoniak w stopniu zaawansowania IA według skali Ann Arbor z obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych (masa guza > 10 cm, podwyższony poziom LDH, pozawęzłowa lokalizacja chłoniaka) to R-CHOP (6-8 cykli), - chłoniak w stopniu zaawansowania IB, II-IV według skali Ann Arbor to R-CHOP (6-8 cykli).
ISH	2006	Włochy	- chłoniak w stopniu zaawansowania I lub II według skali Ann Arbor bez niekorzystnych czynników rokowniczych to wyłącznie chemioterapia oparta na antracyklinach (pełny cykl) lub chemioterapia plus IFRT,

			- chłoniak w stopniu zaawansowania III lub IV to R-CHOP.
SEOM	2010	Hiszpania	- chłoniak w stopniu zaawansowania I lub II według skali Ann Arbor to R-CHOP (3 cykle), - chłoniak w stopniu zaawansowania III lub IV to R-CHOP (6-8 cykli), - agresywne chłoniaki nieziarnicze u osób starszych to R-CHOP lub VMP.
NCCN	2011	USA	- chłoniak w stopniu zaawansowania I lub II według skali Ann Arbor (masa guza <10 cm) z obecnością niekorzystnych czynników rokowniczych to R-CHOP (3 cykle) +RT lub R-CHOP (6 cykli) ± RT, - chłoniak w stopniu zaawansowania I lub II według skali Ann Arbor (masa guza <10 cm) bez obecności czynników ryzyka R-CHOP (3 cykle) +RT lub R-CHOP (6 cykli) ± RT, - chłoniak w stopniu zaawansowania I lub II według skali Ann Arbor (masa guza >10 cm) to R-CHOP (6 cykli) ± RT, - chłoniak w stopniu zaawansowania III lub IV według skali Ann Arbor to możliwa wysokodawkowa chemioterapia (badania kliniczne) lub R-CHOP (6 cykli).
ACS	2010	USA	- chłoniak w stopniu zaawansowania I lub II według skali Ann Arbor to R-CHOP ±IFRT, - chłoniak w stopniu zaawansowania III lub IV według skali Ann Arbor to R-CHOP, - pierwotny chłoniak śródpiersia to R-CHOP.
NCI	2011	USA	- chłoniak agresywny w I lub II stopniu zaawansowania to R-CHOP (4-8 cykli) lub R-CHOP (3-8 cykli) + IFRT. - inne metody leczenia to R-ACVBP (rytuksymab + doksorubicyna +cyklofosfamid + windezyna + bleomycyna + prednizon).
Alberta Health Service	2006 (aktualizacja 2009)	Kanada	- chłoniak o stopniu zaawansowania IA(E) lub IIA(E) według skali Ann Arbor ≤2 czynników ryzyka to R-CHOP (3 cykle)+ IFRT (35gy), - chorzy w wieku < 55 r.ż. z chorobami klatki piersiowej, brzucha, miednicy, którzy chcą uniknąć napromieniania okolic zajętych (IFRT) powinni rozważyć przyjęcie 3 cykli R-CHOP, następnie przeprowadzić badanie PET/CT: <ul style="list-style-type: none"> • wynik badania PET (+) to IFRT, • wynik badania PET (-) to R-CHOP (1-3 cykli), - chłoniak o stopniu zaawansowania IA (E) lub IIA (E) z 3-4 czynników ryzyka to R-CHOP (6 cykli) +IFRT (35Gy), - chłoniak o II stopniu zaawansowania według skali Ann Arbor > 3 pozawęzłowych zmian lub w III-IV stopniu zaawansowania lub obecność objawów systemowych lub przy dużej masie guza (>10 cm) to R-CHOP (6-8 cykli) i rozważane IFRT w miejscu o dużej masie guza.

Polska Grupa Badawcza Chłoniaków, Polska Unia Onkologii oraz Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów rekomendują stosowanie immunochemioterapii R-CHOP w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B.

Podobnie światowe wytyczne praktyki klinicznej organizacji: *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *Merseyside and Cheshire Cancer Network* (MCCN), *West of Scotland Cancer Network* (WSCN), *Italian Society of Hematology* (ISH), *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *American Cancer Society* (ACS), *National Cancer Institute* (NCI), *Alberta Health Services* wskazują immunochemioterapię w postaci skojarzenia przeciwciała monoklonalnego anti-CD20 (rytuksymab) oraz chemioterapii CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w leczeniu pierwszej linii chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B jako rekomendowaną.

Źródło: AW-11

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano bazy danych następujących agencji oceny technologii medycznych pod kątem rekomendacji wydanych dla rytuksymabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią CHOP w leczeniu indukcyjnym chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B:

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

Decyzje wskazanych agencji oceny technologii medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego MabThera® w skojarzeniu z chemioterapią CHOP w analizowanym wskazaniu zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zestawienie rekomendacji wydanych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią (R-CHOP) lub wyłącznie chemioterapii CHOP w leczeniu indukcyjnym (I linia terapii) u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B.

Agencja	Treść decyzji	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Produkt leczniczy MabThera® (rytuksymab) podawany w skojarzeniu z chemioterapią CHOP jest rekomendowany w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 wcześniej nieleczonych	2006
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Produkt leczniczy MabThera® (rytuksymab) podawany w skojarzeniu z chemioterapią CHOP jest rekomendowany w terapii wcześniej nieleczonych chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20.	2010

Agencja	Treść decyzji	Rok wydania decyzji
<p>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania</p>	<p>Produkt leczniczy MabThera® (rytuksymab) podawany w skojarzeniu z chemioterapią CHOP jest rekomendowany w leczeniu pierwszej linii chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 o 2, 3 lub 4 stopniu zaawansowania klinicznego</p> <p>Rytuksymab jest rekomendowany u chorych, u których można zastosować chemioterapię CHOP.</p> <p>Dotychczas nie ustalono efektywności klinicznej i kosztowej rytuksymabu w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B w I stopniu klinicznego zaawansowania</p>	<p>2003</p>
<p>Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja</p>	<p>Agencja nie oceniała zasadności finansowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) podawanego w skojarzeniu z chemioterapią CHOP w analizowanym wskazaniu</p>	<p>-</p>
<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) - Niemcy</p>	<p>Agencja nie oceniała zasadności finansowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) podawanego w skojarzeniu z chemioterapią CHOP w analizowanym wskazaniu</p>	<p>-</p>
<p>Scottish Medicines Consortium (SMC)</p>	<p>Produkt leczniczy MabThera® (rytuksymab) podawany w skojarzeniu z chemioterapią CHOP jest rekomendowany w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20.</p>	<p>2003</p>
<p>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</p>	<p>Agencja nie oceniała zasadności finansowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) podawanego w skojarzeniu z chemioterapią CHOP w analizowanym wskazaniu</p>	<p>-</p>
<p>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</p>	<p>Agencja nie oceniała zasadności finansowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) podawanego w skojarzeniu z chemioterapią CHOP w analizowanym wskazaniu</p>	<p>-</p>

Zródło: AW-11

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Rytuksymab w leczeniu pacjentów chorych na nieziarnicze chłoniaki rozlane (ICD10:C83) 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 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). W ramach tego programu mogą być leczeni pacjenci z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem nieziarnicznym rozlanym z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka. Schemat dawkowania leku to 375 mg/m² powierzchni ciała do podania w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu ze schematem CHOP co 21 dni – 8 podań.

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. 18. 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 rozlane 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”.

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. 19. 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 świadczeń wykonanych w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” bez wskazania, z jakich ICD10 pochodzą pacjenci.

Tab. 20. 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.

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			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. 21. 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 rozlanych w innych krajach (stan na 1 grudnia 2011 r.) zgodnie z informacjami otrzymanymi od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Tab. 22. Refundacja produktu leczniczego MabThera we wskazaniu leczenie chłoniaków rozlanych w innych krajach (stan na 1 grudnia 2011 r.) zgodnie z informacjami otrzymanymi od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

Kraj	Chłoniak rozlany (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma)
Austria	TAK
Belgia	TAK
Czechy	TAK
Dania	TAK
Estonia	TAK
Finlandia	TAK

Francja	TAK
Grecja	TAK
Hiszpania	TAK
Holandia	TAK
Irlandia	TAK
Litwa	TAK
Luksemburg	TAK
Łotwa	TAK
Niemcy	TAK
Norwegia	TAK
Portugalia	TAK
Rumunia	TAK
Słowacja	TAK
Słowenia	TAK
Szwajcaria	TAK
Szwecja	TAK
Węgry	TAK
Wielka Brytania	TAK
Włochy	TAK

Źródło: AW-8

6. Wskazanie dowodów naukowych

Do AOTM przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego dostarczył komplet następujących analiz:

- 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), Analiza problemu decyzyjnego. ██████████, grudzień 2011;
- Analiza kliniczna produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP w leczeniu indukcyjnym (I linia terapii) chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (ang. *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*, DLBCL) z dodatnim antygenem CD20 względem wybranego komparatora: chemioterapii według schematu CHOP. ██████████, grudzień 2011 r.;
- Analiza ekonomiczna dotycząca stosowania w warunkach polskich produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w leczeniu pierwszej linii u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, Analiza kosztów-efektywności oraz analiza kosztów-użyteczności. ██████████, grudzień 2011 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych rytuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią CHOP w I linii leczenia chorych na nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 w warunkach polskich, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. ██████████, grudzień 2011 r.

Źródło: AW-1, AW-2, AW-3, AW-4

6.1. Analiza kliniczna

W ramach analizy klinicznej podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Mabthera przedstawił raport pt. „Analiza kliniczna produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP w leczeniu indukcyjnym (I linia terapii) chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (ang. *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*, DLBCL) z dodatnim antygenem CD20 względem wybranego komparatora: chemioterapii według schematu CHOP. ██████████, grudzień 2011 r.;

W oparciu o literaturę, a przede wszystkim wytyczne postępowania klinicznego można stwierdzić, że u chorych na nieziarnicze chłoniaki rozlane wcześniej nieleczonych najczęściej stosowane i zalecane jest leczenie rytuksymabem w połączeniu z schematem chemioterapii CHOP. Analitycy AOTM uznali, że wybór skojarzenia rytuksymabu z tym schematem dokonany przez autorów dostarczonych do Agencji analiz jest prawidłowy.

Zauważyć należy, że produkt leczniczy Mabthera zarejestrowany został w leczeniu chłoniaków rozlanych na podstawie wyników badania (R+CHOP vs CHOP), w którym uczestniczyli pacjenci wcześniej nieleczeni, natomiast Charakterystyka Produktu Leczniczego w części ‘wskazania do stosowania’ (pkt 4.1.) ani TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” nie ogranicza stosowania leku tylko do pacjentów wcześniej nieleczonych. W toku wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono jednak innych badań klinicznych niż takie, w których lek stosowany był u pacjentów wcześniej nieleczonych.

Źródło: AW-1, AW-2, AW-3, AW-4, AW-5, AW-10

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Metodologia podmiotu odpowiedzialnego

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono dwa randomizowane, pierwotne badania kliniczne:

- **CALGB 9793, ECOG-SWOG 4494** [1]-[10] (w skrócie **ECOG**) i
- **LNH98-5** [11]-[28] (w skrócie **GELA, badanie rejestracyjne**),

bezpośrednio porównujące efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon) względem chemioterapii według schematu CHOP w leczeniu indukcyjnym (I linia terapii) chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20.

Ponadto, zidentyfikowano również 1 randomizowane badanie kliniczne, bezpośrednio porównujące zastosowanie chemioterapii według schematu R-CHOP względem chemioterapii według schematu CHOP w subpopulacji chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B i zakażonych wirusem HIV – **badanie AIDS-Malignancies Consortium Trial 010** (w skrócie **Trial 010**) [29].

Zidentyfikowano także 30 badań klinicznych o niższej wiarygodności [30]-[61], które dotyczyły stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B. Spośród odnalezionych badań o niższej wiarygodności, 1 było nierandomizowanym, prospektywnym badaniem klinicznym [30], 12 było badaniami retrospektywnymi [31]-[42], 15 badaniami bez grup kontrolnych [43]-[59], a 2 opisami przypadków [60]-[61].

Do dodatkowej analizy profilu bezpieczeństwa włączono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego MabThera oraz Streszczenia EPAR (ang. *European Public Assessment Report*; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające). Na stronach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) odnaleziono 2 raporty, a na stronach *Health Canada* 5 raportów o działaniach niepożądanych w zakresie stosowania rytuksymabu, które zostały uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa. W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa uwzględniono również 5 opracowań wtórnych, w których omówione zostały działania niepożądane występujące w związku z zastosowaniem rytuksymabu.

Odnaleziono również 9 opracowań wtórnych: przeglądy systematyczne, metaanalizy, w których autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej rytuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP w analizowanym wskazaniu [62]-[70].

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

Tab. 23. Zestawienie metodyki analizy efektywności klinicznej podmiotu odpowiedzialnego

Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniami	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Włączone badania kliniczne
-----------------	----------------------------	--------------------------------------	----------------------------

<p>Ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią CHOP w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 w odniesieniu do zastosowania samej chemioterapii według schematu CHOP</p>	<p>do 03.10.2011</p>	<p>Populacja: chorzy na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (ang. <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>; DLBCL) z dodatnim antygenem CD20</p> <p>Interwencja: zastosowanie rytuksymabu (MabThera®) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP w leczeniu indukcyjnym (I linia terapii) chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20</p> <p>Komparatory: zastosowanie chemioterapii według schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizon)</p> <p>Punkty końcowe: czas przeżycia całkowitego, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, czas przeżycia do progresji choroby, profil bezpieczeństwa</p>	<p>IRCT – CHOP vs. R-CHOP</p> <p><u>IRCT – CHOP vs R-CHOP</u>, a następnie podtrzymanie R vs. obserwacja (u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie)</p> <p><u>IRCT – CHOP vs R-CHOP</u> u pacjentów z HIV</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>W analizie nie brano pod uwagę badań, w których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rytuksymab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP był podawany przez inną liczbę cykli niż ta zalecana w ChPL - do 8 cykli, - uczestniczyli chorzy z różnymi schorzeniami np. chorzy na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B oraz chorzy na np. białaczkę limfoblastyczną, - rytuksymab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP był podawany jako inna niż I linia terapii (leczenie indukcyjne), np. II i kolejna linia terapii lub leczenie podtrzymujące, - badano właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne rytuksymabu na zdrowych ochotnikach. <p>Spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy metaanalizy, analizy zbiorczej lub przeglądu systematycznego.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Metodologia AOTM

W wyniku wyszukiwania od 1998 r. (data pierwszej rejestracji leku) do 23.01.2012 r. w bazach medycznych Pubmed, Embase, oraz Cochrane Library (*The Cochrane Controlled Trials Register*), przeprowadzonego przez analityków AOTM na potrzeby niniejszego raportu, oprócz badań klinicznych odnalezionych przez podmiot odpowiedzialny dodatkowo wyszukano jedno obserwacyjne badanie retrospektywne, mające na celu porównanie skuteczności stosowania chemioterapii opartej na antracyklinach do skojarzenia tej chemioterapii z rytuksymabem u nowozdiagnozowanych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B – *Belada 2007* (badanie podaje wyniki dla podgrupy leczonej R±CHOP-21). Nie wyszukano badań klinicznych nad zastosowaniem skojarzenia R+CHOP vs CHOP u pacjentów chorych na chłoniaki rozlane wcześniej leczonych.

Zidentyfikowane także 7 dodatkowych publikacji odnośnie bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu (*Feugier 2004; Lai 2009; Yamamoto 2010, Villa 2010, Tai 2011; Niitsu 2010*), w tym jedno opracowanie wtórne (*Kelesidis 2011*).

Odnaleziono ponadto publikację *Hamilton 2011* przywołującą wyniki badania jakości życia przeprowadzone wśród pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Publikacja ta spełnia kryterium wykluczenia dowodów podmiotu (niewłaściwa interwencja – R-CHOP-14, przez podmiot publikacja ta została wykluczona), jednak podjęto decyzję o jej włączenie do niniejszego raportu ze względu na bardzo ograniczoną ilość danych dotyczących jakości życia pacjentów cierpiących na chłoniaki rozlane.

Strategię wyszukiwania dowodów naukowych przeprowadzoną przez analityków AOTM przedstawia załącznik AW-12.

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

Przy ocenie wyników włączonych do analizy klinicznych badań należy mieć na uwadze następujące ograniczenia:

i. ograniczenia przedstawione przez autorów dostarczonej do AOTM analizy:

1. Bezpośrednie porównanie rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią według schematu CHOP względem samej chemioterapii według schematu CHOP w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B – **badanie ECOG i GELA:**

- porównanie rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią według schematu CHOP względem samej chemioterapii według schematu CHOP w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B oparto o wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych o średniej wiarygodności (2 punkty w skali Jadad),
- włączono badania, w których okres podawania leków i okresy obserwacji były zbliżone, jednak nie identyczne: w badaniu CALGB 9793, ECOG-SWOG 4494 zastosowany schemat leczenia wyniósł 6-8 cykli (w zależności od odpowiedzi na leczenie po podaniu 4 cyklu) a okres obserwacji 2,7-9,4 lat w poszczególnych publikacjach, podczas gdy schemat leczenia w badaniu GELA wyniósł 8 cykli a okres obserwacji wyniósł 1-10 lat w poszczególnych publikacjach,
- włączono badania, w których rytuksymab podawany był w różnych dniach cyklu; dodatkowo, dawki leków wchodzących w skład schematu CHOP były nieco różne: w badaniu ECOG rytuksymab stosowany był na 7 i 3 dni przed 1 cyklem oraz 2 dni przed 3, 5 i 7 cyklem (jeżeli był podawany), natomiast w badaniu GELA rytuksymab był stosowany pierwszego dnia każdego cyklu; interwencja alternatywna (chemioterapia według schematu CHOP) była identyczna w obu grupach pod względem składu substancji wchodzących do schematu (cyklofosamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon), jednakże zastosowany schemat różnił się dawką prednizonu (100 mg/m² w badaniu ECOG vs 40 mg/m² w badaniu GELA),
- włączono badania prowadzone bez zamaskowania próby (badania otwarte),
- randomizację pacjentów do badań przeprowadzono ze stratyfikacją w zależności od grupy ryzyka według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego,
- przeprowadzenie metaanalizy w przypadku większości wyników uzyskanych w obu włączonych badaniach nie było możliwe ze względu na znaczące różnice w zakresie: definicji punktów końcowych lub okresu obserwacji,
- w badaniu ECOG nie podano kryteriów oceny punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, co wykluczyło możliwość przeprowadzenia metaanalizy uzyskanych wyników,
- w badaniu GELA oceniano wpływ skuteczności leczenia na złożony punkt końcowy (przeżycie wolne od wystąpienia zdarzenia klinicznego takiego jak: zgon, nawrót, progresja choroby lub konieczność zastosowania nowego leczenia),
- metaanalizę wyników przeprowadzono tylko dla kilku punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa (anemia, infekcje oraz kardiologiczne działania niepożądane w 3/4 stopniu nasilenia),
- metaanalizę wyników przeprowadzono dla zbliżonych okresów obserwacji (maksymalna dopuszczalna różnica w okresie obserwacji wynosiła 1,5 roku),
- występujące w obu badaniach działania niepożądane często nie były definiowane,
- we włączonych do analizy badaniach grupy badane i kontrolne różniły się nieznacznie pod względem liczby osób z zaawansowanym stadium choroby: w badaniu GELA IV stopień chłoniaka występował u 63% w grupie R-CHOP i 65% w grupie CHOP, podczas gdy w badaniu ECOG IV stopień zaawansowania choroby zanotowano jedynie u 49% chorych z grupy R-CHOP i 49% z grupy CHOP; ponadto, w badaniu GELA więcej osób miało podwyższony LDH niż w badaniu ECOG (65% R-CHOP i 67% CHOP vs 40% R-CHOP i 42% CHOP),

• oba włączone badania kliniczne odnosiły się do populacji osób starszych, w wieku ≥ 60 lat, co nie odzwierciedla w pełni populacji chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, leczonych rytuksymabem; niemniej jednak warto zaznaczyć, że ponad połowa chorych w chwili rozpoznania ma co najmniej 60 lat, co uzasadnia fakt wyboru takiej populacji chorych do badań.

2. Bezpośrednie porównanie rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią według schematu CHOP względem samej chemioterapii według schematu CHOP w leczeniu subpopulacji chorych zakażonych wirusem HIV i chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B – badanie Trial 010:

- porównanie rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią według schematu CHOP względem samej chemioterapii według schematu CHOP w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B i współistniejącym zakażeniem wirusem HIV oparto o wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego o średniej wiarygodności (2 punkty w skali Jadad),
- randomizacja pacjentów do badania przeprowadzona za pomocą metody bloków permutowanych,
- badanie prowadzono bez zamaskowania próby (badanie otwarte),
- mała liczebność poszczególnych grup w badaniu, nieprzekraczająca 100 osób w grupie,
- chorzy otrzymywali od 3 do 6 cykli leczenia w zależności od stopnia zaawansowania choroby, a więc mniej niż standardowo stosuje się w przypadku chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (8 cykli),
- ze względu na zidentyfikowanie tylko jednego badania klinicznego dotyczącego zastosowania schematu R-CHOP względem schematu CHOP w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B i zakażonych wirusem HIV nie przeprowadzono agregacji wyników.

Pomimo powyższych ograniczeń, oceniono wiarygodność wyników poszczególnych porównań bezpośrednich jako średnią; uzyskano średnią ocenę tych badań w skali Jadad a także w skali GRADE.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych. Autorzy uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie stanowią przeszkody dla ich włączenia do analizy.

Komentarz analityka AOTM do ograniczeń zgłoszonych przez podmiot:

- w odniesieniu do przedstawionego ograniczenia dotyczącego różnych dawek leków w badaniach ECOG i GELA (pkt 1 odnośnik 3) zauważyć należy, że w rzeczywistości były one takie same (375mg/m²), badania różniły się natomiast schematem dawkowania, tak jak opisał to podmiot w dalszej części ograniczenia,

- nie są znane powody analitykom AOTM, dla których ograniczeniem badania jest 'randomizacja pacjentów do badań ze stratyfikacją w zależności od grupy ryzyka według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego'. Z zasady stratyfikacja ma na celu zapobiec nierównomiernemu rozkładowi czynników zakłócających, co jest możliwe nawet przy prawidłowo przeprowadzonej randomizacji. W przypadku rozpatrywanych badań, stratyfikacja miała również na celu ocenę, czy skuteczność leczenia zależy od stanu pacjenta określanego czynnikami prognostycznymi,

- analitykom AOTM nie są znane powody, dla których podmiot stwierdził, że 'w badaniu ECOG nie podano kryteriów oceny punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, co wykluczyło możliwość przeprowadzenia metaanalizy uzyskanych wyników'. W rzeczywistości w publikacji *Habermann 2008* [11] podane są definicje punktów końcowych takich jak CR, PR, PD, FFS, OS, opisano także definicje nawrotu. Podano też częstość kolejnych ocen pacjentów, wskazano, że do oceny radiologicznej stosowana była tomografia komputerowa,

- odnośnie ograniczenie w pkt. 1 odnośnik 8, nie tylko w badaniu GELA stosowano złożone punkty końcowe. Miało to także miejsce w badaniu ECOG (np. definicja FFS),

- analitykom AOTM nie są znane powody, dla których podmiot stwierdził, że ‘występujące w obu badaniach działania niepożądane często nie były definiowane’. We wszystkich włączonych przez podmiot badaniach podane były informacje ogólne o toksyczności leczenia oraz o konkretnych zdarzeniach niepożądanych i często z podaniem ich odsetka,

- analitykom AOTM nie są znane powody, dla których podmiot uznał, że ‘randomizacja pacjentów do badania przeprowadzona za pomocą metody bloków permutowanych’, jest ograniczeniem. Metoda ta z zasady ma na celu przydzielenie do poszczególnych ocenianych grup równej, proporcjonalnej liczby pacjentów.

ii. inne ograniczenia analityków AOTM w odniesieniu do włączonych badań:

- Autorzy dostarczonego do AOTM raportu stwierdzili, że ‘porównanie rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią według schematu CHOP względem samej chemioterapii według schematu CHOP w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B oparto o wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych’, a także ‘przeprowadzenie metaanalizy w przypadku większości wyników uzyskanych w obu włączonych badaniach nie było możliwe ze względu na znaczące różnice w zakresie: definicji punktów końcowych lub okresu obserwacji’ oraz ‘w badaniu ECOG nie podano kryteriów oceny punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej, co wykluczyło możliwość przeprowadzenia metaanalizy uzyskanych wyników’. W rzeczywistości zauważyć należy, że dane pochodzące z badania ECOG nie mogą być porównywane czy zestawiane jako równoważne z danymi pochodzącymi z badania GELA przede wszystkim z innych powodów:

- w obu badaniach rytuksymab podawany był w różnych dniach cyklu: w badaniu ECOG lek stosowany był na 7 i 3 dni przed 1 cyklem oraz 2 dni przed 3, 5 i 7 cyklem (jeżeli był podawany), natomiast w badaniu GELA - pierwszego dnia każdego cyklu,

- w badaniu ECOG, zgodnie z publikacją *Habermann 2008* [11], 46% pacjentów otrzymało 6 cykli chemioterapii, 33% otrzymało 7 lub więcej, 20% otrzymało 5 lub mniej, u 1% brak danych. Podaj rytuksymabu było 4 z 6 podaniami chemioterapii i 5 z więcej niż 6 podaniami chemioterapii. W badaniu GELA, zgodnie z publikacją *Coiffier 2002* [11], planowano podać 8 cykli leczenia - chemioterapia w grupie CHOP i immunochemioterapia w grupie R+CHOP. Ostatecznie 8 cykli chemioterapii podano 72% pacjentów w grupie CHOP i 80% w grupie R+CHOP, w grupie immunoterapii więcej niż 95% pacjentów otrzymało planowane dawki rytuksymabu. Zatem występują różnice między badaniami w ilości cykli podanej chemioterapii, a przede wszystkim – w ilości cykli rytuksymabu – 4 lub 5 w badaniu ECOG i 8 w badaniu GELA.

- w badaniu ECOG zastosowano drugą randomizację u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie 3 tygodnie po ukończeniu leczenia indukcyjnego z zastosowaniem CHOP i R+CHOP. Pacjentów tych przypisano do grupy podtrzymania rytuksymabem lub obserwacji. Rytuksymab w podtrzymaniu podawany był w 4 kursach co 6 miesięcy, każdy kurs składał się z dawki 375mg/m² co tydzień cztery razy. Autorzy publikacji referencyjnej *Habermann 2008* [11] podają, że zastosowano metody statystyczne zapobiegające zakłuwającemu wpływowi podtrzymania rytuksymabem na wyniki indukcji, jednakże w praktyce nie można wykluczyć całkowicie, że zastosowanie rytuksymabu po drugiej randomizacji nie zmieniło wyników badania w odniesieniu do terapii indukcyjnej. W badaniu GELA nie było drugiej randomizacji.

Z wyżej wymienionych powodów w opinii analityków AOTM nie jest uzasadnione łączne prezentowanie wyników obu badań i w niniejszym raporcie przedstawiono je oddzielnie – badanie GELA jako podstawowe, badanie ECOG jako dodatkowe prezentujące inne niż w badaniu podstawowym konfiguracje w stosowaniu ocenianej interwencji. Ponadto zauważyć należy, że badanie GELA było badaniem rejestracyjnym. ChPL MabThera, a także Terapeutyczny Program Zdrowotny ‘Leczenie chłoniaków złośliwych’, nie przewiduje możliwości zastosowania w rozpatrywanej grupie chorych leku w podtrzymaniu po terapii indukcyjnej chemioterapią z lub bez rytuksymabu. Raport oceniający *Scientific Discussion, EMEA 2005* wprawdzie donosi o prowadzeniu badania ECOG, ale podkreśla różnice między jego konstrukcją a konstrukcją badania

GELA (przedstawione w trzech punktach powyżej). Raport ten stwierdza, że z tego powodu interpretacja jego wyników jest trudna.

Jako badanie dodatkowe, prezentujące inne niż w badaniu podstawowym konfiguracje w stosowaniu ocenianej interwencji, uznano także badanie Trial 010 – chorzy otrzymywali w nim od 3 do 6 cykli leczenia w zależności od stopnia zaawansowania choroby, a więc mniej niż standardowo stosuje się w przypadku chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (8 cykli wg ChPL), pacjenci w gorszym stanie otrzymywali także radioterapię. Ponadto, w grupie R+CHOP, rytuksymab podawany był na dwa dni przed każdym cyklem chemioterapii (w badaniu GELA – rytuksymab podawany był tego samego dnia, co chemioterapia), a pacjenci z tej grupy, jeśli osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź, otrzymywali podtrzymanie rytuksymabem w postaci 3 cykli co miesiąc standardowej dawki. Bardzo istotny jest także fakt, że pacjenci badania Trial 010 byli nosicielami wirusa HIV i z tego powodu jego wyniki trudno jest przyrównywać do wyników badania GELA czy ECOG (w badaniach tych nosicielstwo HIV było kryterium wykluczenia).

- W odniesieniu do przeżycia całkowitego wnioskowanie o skuteczności rytuksymabu powinno być bardzo ostrożne ze względu na nawrotowy charakter chłoniaków, a zatem konieczność wdrażania kolejnych linii leczenia. Ponadto, dane z kolejnych okresów obserwacji w badaniu ECOG nie zawsze publikowane były w postaci publikacji pełnotekstowych, a tylko w formie abstraktów z definicji o niskiej wiarygodności (np. 9-letni *follow-up*).
- W badaniu GELA zdarzenia niepożądane w 1 i 2 stopniu nasilenia nie były całościowo opisywane.
- Wyniki badania Trial 010 mogą być zakłócone ze względu na fakt, że pacjenci z grupy R+CHOP, jeśli osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź, otrzymywali podtrzymanie rytuksymabem w postaci 3 cykli co miesiąc standardowej dawki.
- Mediana okresu obserwacji w badaniu Trial 010 wyniosła tylko 137 tygodni.

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.

iii. ograniczenia metodologiczne analizy podmiotu:

Autorzy dostarczonej do AOTM analizy klinicznej wyniki pochodzące z ocenianych badań czerpią nie tylko z publikacji, ale także z abstraktów/doniesień konferencyjnych. Nie oceniają przy tym wartości dowodowej tych ostatnich i dane z nich pochodzące traktują na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych. Powodem włączenia abstraktów do niniejszej analizy przez analityków AOTM był jedynie fakt, że przedstawiały one dane z kolejnych okresów obserwacji pacjentów w badaniach. Jednakże w opinii analityków AOTM wartość dowodowa danych pochodzących z abstraktów jest z definicji niska i w treści niniejszego raportu dane te przedstawiono *kursywą*.

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

6.1.3. Analiza kliniczna - charakterystyka badań pierwotnych

Charakterystyka badań GELA, ECOG i Trial 010 przedstawia tabela poniżej.

Tab. 24. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Populacja	Grupy oceniane	Czas i schemat obserwacji	Punkty końcowe	Badanie
Badanie podstawowe					
<p>LNH98-5 (GELA) <i>publikacja Coiffier B. 2002 [11], oraz [11]- [11]</i> Badanie rejestracyjne prowadzone przez Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) we współpracy z Hoffmann-LaRoche</p>	<p>Chorzy na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, w wieku 60-80 lat, wcześniej nieleczeni. Kryteria włączenia: - chorzy w wieku 60-80 lat, - nieleczony wcześniej chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek typu B, - stopień zaawansowania II-IV, - stan sprawności ogólnej wynoszący 0-2 (według skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>), Kryteria wykluczenia: - chłoniak typu T-komórkowego, - chłoniak o przewlekłym przebiegu w wywiadzie, - zajęcie ośrodkowego układu nerwowego lub opon mózgowych, - obecność aktywnej choroby nowotworowej, - poważne choroby współistniejące lub jeśli w ocenie badacza ogólny stan zdrowia pacjenta nie pozwalał na podanie 8 cykli chemioterapii według schematu CHOP, - przeciwwskazania do stosowania doksorubicyny ze względu na nieprawidłową pracę serca, - przeciwwskazania o charakterze neurologicznym do stosowania winkrystyny, - zakażenie wirusem HIV, zapalenie wątroby typu B.</p>	<p>CHOP vs R+CHOP co 21 dni Zrandomizowano N=399 R-CHOP: n=202 CHOP: n=197</p>	<p>Czas trwania badania: Lipiec 1998-marzec 2000. Okres obserwacji: Mediana czasu trwania: 1-10 lat</p>	<p>Pierwszorzędowy PK: EFS - przeżycie wolne od wystąpienia zdarzenia klinicznego (zgonu, nawrotu, progresji choroby, konieczności zastosowania nowego leczenia) Drugorzędowe PK: OS, PFS, CR, Cru, PR, ORR, SD, PD, DFS, nawrót choroby, profil bezpieczeństwa</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, z równoległą grupą kontrolną. Podtyp badania IIA. <u>Liczba ośrodków:</u> 86 ośrodków klinicznych we Francji, Belgii, Szwajcarii. <u>Ocena w skali Jadad:</u> 2/5.</p>
Badania dodatkowe					

<p>CALGB 9793, ECOG-SWOG 4494 (ECOG)** <i>publikacje Habermann 2006 [11] oraz [11]-[11]</i> prowadzone przez the Eastern Cooperative Oncology Group/Cancer and Leukemia Group B</p>	<p>Chorzy na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nieleczeni.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z komórek B, w wieku ≥ 60 lat, wcześniej nieleczeni, - stan sprawności ogólnej wynoszący 0-3 (według skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>), - stopień zaawansowania choroby I-IV, - przynajmniej 1 mierzalny parametr choroby, <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chłoniak grudkowy, - zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, - zakażenie wirusem HIV, - niewystarczająca sprawność/ funkcjonowanie narządów, - współistniejąca choroba nowotworowa, - frakcja wyrzutowa komory serca poniżej 45%. 	<p>CHOP vs R+CHOP co 21 dni, a następnie u pacjentów z CR lub PR – podtrzymanie R vs obserwacja</p> <p>Zrekrutowano ogółem N=632 (86 osób wykluczono po ocenie patologa: 76 osób z powodu innych typów chłoniaka; 10 osób z innych powodów)</p> <p>R-CHOP: n=267</p> <p>CHOP: n=279</p>	<p>Czas trwania badania: luty 1998-lipiec 2001</p> <p>Okres leczenia: 6-8 cykli, w zależności od odpowiedzi na leczenie po 4 cyklu.</p> <p>Okres obserwacji: Mediana czasu trwania: od 2,7 do 9,4 roku</p>	<p>Pierwszorzędowy PK: FFS – czas od randomizacji do nawrotu, leczenia nieprzewidzianego protokołem badania lub śmierci</p> <p>Drugorzędowe PK: CR, PR, PD, TTF, OS, ORR, SD, profil bezpieczeństwa</p>	<p>Badanie III fazy, wielośrodkowe, randomizowane, otwarte, z równoległą grupą kontrolną.</p> <p>Podtyp badania: IIA.</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> bd</p> <p><u>Ocena w skali Jadad:</u> 2/5.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>AIDS-Malignancies Consortium Trial 010 (Trial 010)*** <i>publikacje Kaplan 2005 [11]</i> Sponsorowane przez National Cancer Institute i IDEC Pharmaceutical</p>	<p>Chorzy na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (80%), chłoniaka Burkitta lub innego chłoniaka nieziarniczego, zakażeni wirusem HIV.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy zakażeni wirusem HIV, - nieleczeni wcześniej zdiagnozowany chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek typu B, - stan sprawności ogólnej wynoszący $\geq 70\%$ według skali Karnofsky'ego, - całkowita liczba neutrofilii $> 1\ 000$ komórek/mm³, płytek krwi $> 75\ 000$/mm³, kreatynina $< 2,0$ mg/mm³, bilirubina $< 2,0$ m/ mm³, transaminazy < 7 razy górna granica normy. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ostre zakażenia związane z HIV, - chłoniak mięszu mózgu lub rdzenia kręgowego 	<p>CHOP vs R+CHOP co 21 dni</p> <p>R-CHOP: n=99, CHOP: n=51</p> <p>W grupie R+CHOP u pacjentów z CR lub PR – podtrzymanie R w postaci 3 cykli co miesiąc standardowej dawki</p>	<p>Czas trwania badania: grudzień 1998-maj 2002</p> <p>Okres leczenia: Co najmniej 3 cykle chemioterapii w przypadku chorych ze stopniem I-II plus radioterapia i co najmniej 6 cykli w przypadku chorych z bardziej zaawansowaną chorobą.</p> <p>Okres obserwacji: Mediana czasu trwania: 137 tygodni, 5 cykli – pacjenci leczeni CHOP i 4 cykle – pacjenci leczeni R-CHOP.</p>	<p>Pierwszorządowy PK: CR</p> <p>Drugorzędowe PK: CRu, ORR, PR, TTP (czas przeżycia do progresji choroby), PFS, OS, PD, SD</p>	<p>Badanie randomizowane, otwarte, wielośrodkowe, III fazy, z równoległą grupą kontrolną.</p> <p>Podtyp badania IIA.</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 22</p> <p><u>Ocena w skali Jadad:</u> 2/5</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* Brak zamaskowania próby (badanie otwarte). Badanie randomizowane; randomizację ze stratyfikacją przeprowadzono w zależności od grupy ryzyka według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego. Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych. Analizowana populacja: intention-to-treat; ITT. Osoby utracone z obserwacji: 31 (1 zgon przed rozpoczęciem leczenia, następnie z grupy CHOP wykluczono 23 chorych z powodu progresji choroby, z grupy R-CHOP wykluczono 7 chorych z powodu progresji choroby).

** Brak zamaskowania próby (badanie otwarte). Badanie randomizowane; randomizację ze stratyfikacją przeprowadzono w zależności od grupy ryzyka według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego. Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych. Analizowana populacja: intention-to-treat; ITT. Osoby utracone z obserwacji: 27 (5%), w tym 14 z grupy R-CHOP i 13 z grupy CHOP, z powodu działań niepożądanych prowadzących do zgonu (infekcje: 8 z grupy R-CHOP, 7 z grupy CHOP; kardiologicznych działań niepożądanych: po 5 z obu grup; płucne działania niepożądane: po 1 z obu grup).

*** Badanie obejmowało jedynie chorych z współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Brak zamaskowania próby (badanie otwarte). Badanie randomizowane; randomizację przeprowadzono za pomocą metody bloków permutowanych. Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i klinicznych. Analizowana populacja: Intention-to-treat; ITT. Osoby utracone z obserwacji we wczesnym etapie badania: 47 (47%) z grupy R-CHOP i 28 (55%) z grupy CHOP z powodu: działań niepożądanych (12 osób vs 4 osoby), progresji choroby (11 osób vs 16 osób), zgonu (5 osób vs 1 osoba), decyzji lekarza lub pacjenta (13 osób vs 4 osoby), tzw. lost to follow-up (4 osoby vs 1 osoba) lub nieprzestrzegania zasad leczenia (2 osoby vs 2 osoby).

Wyjaśnienia skrótów punktów końcowych:

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

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)

Badania pierwotne

Badanie podstawowe – LNH98-5 (GELA) – CHOP vs R+CHOP

Definicje punktów końcowych badania były następujące:

- **przeżycie wolne od wystąpienia zdarzenia (EFS):** przeżycia bez wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, nawrotu choroby progresji choroby lub podania nowego leczenia przeciwnowotworowego,
- **czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS):** czas przeżycia bez wystąpienia nawrotu choroby lub progresji choroby,
- **czas przeżycia całkowitego (OS):** czas od randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek powodu,
- **czas przeżycia bez objawów choroby (DFS):** czas przeżycia chorych bez objawów choroby wśród pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję lub niepotwierdzoną całkowitą remisję choroby w momencie zakończenia leczenia.
- **całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie:** wystąpienie całkowitej remisji/ odpowiedzi na leczenie lub częściowej remisji/ odpowiedzi na leczenie
- **całkowita remisja:** całkowity zanik wszystkich zmian oraz radiologicznych lub biologicznych nieprawidłowości oraz brak dowodów na obecność aktywnego (nowego) chłoniaka,
- **częściowa remisja:** zanik wszystkich mierzalnych zmian chorobowych o ponad 50%, zanik niemierzalnych zmian chorobowych oraz brak obecności nowych zmian
- **niepotwierdzona całkowita remisja:** całkowita remisja z wystąpieniem niewielkich radiologicznych nieprawidłowości, których regresja wyniosła co najmniej 75%,
- **stabilizacja choroby:** zanik jakichkolwiek mierzalnych zmian chorobowych $\leq 50\%$ lub brak zmian w występowaniu niemierzalnych zmian chorobowych, ale bez wzrostu istniejących już zmian lub pojawienia się nowych zmian chorobowych,
- **progresja choroby:** wystąpienie nowych zmian, jakiegokolwiek wzrost zmian patologicznych o więcej niż 25% lub wzrost jakiegokolwiek zmiany chorobowej, która wykazała progresję w czasie trwania leczenia o ponad 50% licząc od jej najmniejszych wymiarów,
- **nawrót choroby:** nie podano definicji,
- **profil bezpieczeństwa:** ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych – bez względu na stopień nasilenia oraz w 3/4 stopniu nasilenia.

W badaniu mediana okresu obserwacji wynosiła 1-10 lat. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT.

Wyniki:

1) Przeżycie całkowite (OS)

1.1) Mediana OS

Przeprowadzona analiza obejmowała wyniki dotyczące mediany czasu przeżycia całkowitego dla okresu obserwacji 2 lata, 5 lat oraz 10 lat (analiza ITT). Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 25. Mediana przeżycia całkowitego w okresie obserwacji wynoszącym 2, 5 lub 10 lat (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji	Grupa R-CHOP [lata]	Grupa CHOP [lata]	Wartość p	HR/RR* [CI 95%]
---------------------------	------------	------------------	---------------------	-------------------	-----------	-----------------

OS	[11]	2 lata	nieosiągnięta	nieosiągnięta	0,007	- / 0,64 [0,45-0,89]
	[12], [26]	5 lat	nieosiągnięta	3,1 (95% C; 2,2 - -)	0,0073	-
	[25]	10 lat	8,4 (95% CI: 5,4- -)	3,50 (95% CI: 2,2-5,5)	<0,0001	

*zgodnie z danymi z publikacji referencyjnej

W przypadku powyższych punktów końcowych dotyczących czasu przeżycia całkowitego w badaniu GELA nie podano wartości hazardu względnego (HR) ich wystąpienia ani wystarczających danych do obliczenia tej wartości.

Na podstawie wartości p można stwierdzić, że w badaniu GELA stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP wydłużało czas przeżycia całkowitego w porównaniu do podania samej chemioterapii według schematu CHOP; uzyskane różnice pomiędzy wynikami osiągnęły poziom istotności statystycznej ($p < 0,05$). **Po 10 latach obserwacji mediana OS wyniosła 8,4 lata w grupie R+CHOP i 3,5 roku w grupie CHOP, $p < 0,0001$.**

1.2) 2, 3, 5, 7, 9 oraz 10-letnie OS

Tabela poniżej przedstawia liczbę i odsetek chorych z 2, 3, 5, 7, 9 lub 10-letnim przeżyciem całkowitym (analiza ITT).

Tab. 26. Liczba i odsetek chorych z 2, 3, 5, 7, 9 lub 10-letnim przeżyciem całkowitym (analiza ITT)

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
2-letnie OS (ogółem)	[11]	141*/202 (70%, 95% CI: 63-77)	112*/197 (57%, 95% CI: 50-64)	<0,05	1,23 [1,06; 1,43]	8 [5; 29]
5-letnie OS (ogółem)	[12], [26]	117*/202 (58%, 95% CI: 50,8-64,5%)	89*/197 (45%, 95% CI: 39,1-53,3%)	<0,05	1,28 [1,06; 1,56]	8 [5; 35]
5-letnie OS (aaIPI 0-1)	[12]	65*/81 (80%)	48*/77 (62%)	<0,05 (=0,023 wg. publ. ref.)	1,29 [1,06; 1,60]	6 [4; 27]
5-letnie OS (aaIPI 2-3)		58*/121 (48%)	47*/120 (39%)	>0,05 (=0,062 wg. publ. ref.)	1,22 [0,92; 1,64]	-
7-letnie OS (ogółem)	[17], [18]	107*/202 (53%)	71*/197 (36%)	<0,05	1,47 [1,18; 1,85]	6 [4; 14]
7-letnie OS (aaIPI 0-1)		58*/81 (71%)	38*/77 (49%)	<0,05	1,45 [1,12; 1,92]	5 [3; 15]

7-letnie OS (aaIPI 2-3)		51*/121 (42%)	34*/120 (28%)	<0,05	1,49 [1,05; 2,13]	8 [4; 58]
7-letnie OS (wiek <70 lat)		59*/101 (58%)	42*/110 (38%)	<0,05	1,53 [1,15; 2,05]	5 [4; 15]
7-letnie OS (wiek 70-74 lat)		29*/52 (55%)	23*/56 (41%)	>0,05	1,36 [0,92; 2,04]	-
7-letnie OS (wiek ≥75 lat)		20*/49 (41%)	7*/31 (22%)	<0,05	1,81 [0,91; 3,83]	6 [3; 31]
10-letnie OS (ogółem)	[16], [25]	88*/202 (43,5%, 95% CI: 36,4-5,5%)	54*/197 (27,6%, 95% CI: 21,4- 34,3%)	<0,05	1,59 [1,21; 2,10]	7 [4; 15]

L/Li - niskie i niskie/pośrednie ryzyko według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego; Hi/H - wysokie i wysokie/pośrednie ryzyko według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego; a-a L/Li - niskie i niskie/pośrednie ryzyko według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dostosowanego do wieku; a-a Hi/H - wysokie i wysokie/pośrednie ryzyko Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dostosowanego do wieku, aaIPI0-1 - 0-1 punkt według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dostosowanego do wieku, aaIPI2-3 - 2-3 punkty według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dostosowanego do wieku.

Liczebności populacji pacjentów z poszczególnych grup ryzyka według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego pochodzą z referencji [12] z tabeli dotyczącej charakterystyk wyjściowych populacji biorących udział w badaniach.

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B związane jest z istotnie statystycznie (p<0,05) większym prawdopodobieństwem wystąpienia:**

- 2-letniego przeżycia (ogółem); parametr NNT wyniósł 8,
- 5-letniego przeżycia (ogółem); parametr NNT wyniósł 8,
- 5-letniego przeżycie u chorych, którzy według klasyfikacji aaIPI uzyskali 0-1 punkt; parametr NNT wyniósł 6,
- 7-letniego przeżycia (ogółem); parametr NNT wyniósł 6,
- 7-letniego przeżycia u chorych, którzy według klasyfikacji aaIPI uzyskali 0-1 punktów; parametr NNT wyniósł 5,
- 7-letniego przeżycia u chorych, którzy według klasyfikacji aaIPI uzyskali 2-3 punkty; parametr NNT wyniósł 8,
- 7-letniego przeżycie u chorych w wieku <70 lat; parametr NNT wyniósł 5,
- 7-letniego przeżycie u chorych w wieku ≥75 lat; parametr NNT wyniósł 6,
- 10-letniego przeżycia (ogółem); parametr NNT wyniósł 7.

W przypadku pozostałych punktów końcowych (5-letniego przeżycia - aaIPI 2-3 [12]; 7-letniego przeżycia dla chorych w wieku 70-74 lat [17], [18]) pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05).

1.3) Przeżycie całkowite (OS) po progresji choroby

a) Mediana OS po progresji choroby

Przeprowadzona analiza obejmowała wyniki dotyczące mediany czasu przeżycia całkowitego po progresji choroby ogółem dla okresu obserwacji 10 lat oraz w zależności od czasu progresji choroby (progresja choroby, która wystąpiła: w 3 pierwszych latach obserwacji, między 4-5 rokiem obserwacji, po 5 latach obserwacji, analiza ITT). Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab.27. Mediana przeżycia całkowitego po progresji choroby w okresie obserwacji wynoszącym 10 lat (analiza ITT)

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Grupa R+CHOP [lata]	Grupa CHOP [lata]	Wartość P	HR [CI 95%]
Czas przeżycia całkowitego po progresji choroby	[16], [25]	0,7	0,6	-	-
Czas przeżycia całkowitego po progresji choroby, która wystąpiła w 3 pierwszych latach obserwacji	[16]	0,6	0,6	-	-
Czas przeżycia całkowitego po progresji choroby, która wystąpiła między 4-5 rokiem obserwacji		nieosiągnięta	3	-	-
Czas przeżycia całkowitego po progresji choroby, która wystąpiła po 5 latach obserwacji		nieosiągnięta	0,9	-	-

W żadnym z analizowanych punktów nie podano wartości p ani HR.

b) 2, 3 oraz 5-letnie przeżycie po progresji choroby

Przeprowadzona analiza obejmowała wyniki dotyczące 2-letniego, 3-letniego, 5-letniego przeżycie po progresji choroby, która wystąpiła po 3 pierwszych latach obserwacji, między 4-5 rokiem obserwacji, po 5 roku obserwacji [16]. Wyniki podaje tabela poniżej.

Tab. 28. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło 2, 3 lub 5-letnie przeżycie całkowite po progresji choroby, która miała miejsce po 3 pierwszych latach obserwacji, między 4-5 rokiem obserwacji lub po 5 roku obserwacji (analiza ITT) [16].

Analizowany punkt końcowy	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość P *	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
2-letnie przeżycie po progresji choroby, która wystąpiła po 3 pierwszych latach obserwacji	37*/202 (18,2%)	51*/197 (25,9%)	>0,05	0,71 [0,49; 1,03]	-

2-letnie przeżycie po progresji choroby, która wystąpiła pomiędzy 4-5 rokiem obserwacji	168*/202 (83,3%)	164*/197 (83,3%)	>0,05	1,00 [0,91; 1,09]	-
2-letnie przeżycie po progresji choroby, która wystąpiła po 5 latach obserwacji	177*/202 (87,5%)	44*/197 (22,2%)	<0,0001	3,92 [3,04; 5,15]	2 [2; 2]
3-letnie przeżycie po progresji choroby, która wystąpiła po 3 pierwszych latach obserwacji	37*/202 (18,2%)	39*/197 (19,6%)	>0,05	0,93 [0,62; 1,38]	-
3-letnie przeżycie po progresji choroby, która wystąpiła pomiędzy 4-5 rokiem obserwacji	135*/202 (66,7%)	99*/197 (50,0%)	<0,05	1,33 [1,13; 1,58]	7 [4; 15]
3-letnie przeżycie po progresji choroby, która wystąpiła po 5 latach obserwacji	177*/202 (87,5%)	44*/197 (22,2%)	<0,05	3,92 [3,04; 5,15]	2 [2; 2]
5-letnie przeżycie po progresji choroby, która wystąpiła po 3 pierwszych latach obserwacji	34*/202 (16,7%)	28*/197 (14,3%)	>0,05	1,18 [0,75; 1,87]	-
5-letnie przeżycie po progresji choroby, która wystąpiła pomiędzy 4-5 rokiem obserwacji	135*/202 (66,7%)	33*/197 (16,7%)	<0,05	3,99 [2,91; 5,56]	2 [2; 3]
5-letnie przeżycie po progresji choroby, która wystąpiła po 5 latach obserwacji	118*/202 (58,3%)	44*/197 (22,2%)	<0,05	2,62 [1,98; 3,50]	3 [3; 4]

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Ogólnie, 5- i 10-letnie przeżycie całkowite po progresji w badaniu GELA wynosiło odpowiednio 14,6% i 10,5% w grupie CHOP oraz 25,0% i 8,6% w grupie R-CHOP. Różnica nie była istotna statystycznie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B związane jest z istotnie statystycznie (p<0,05) większym prawdopodobieństwem wystąpienia:**

- 2-letniego przeżycia po progresji choroby, która wystąpiła po 5 latach obserwacji; parametr NNT wyniósł 2,
- 3-letniego przeżycia po progresji choroby, która wystąpiła pomiędzy 4-5 rokiem obserwacji; parametr NNT wyniósł 7,
- 3-letniego przeżycia po progresji choroby, która wystąpiła po 5 latach obserwacji; parametr NNT wyniósł 2,
- 5-letniego przeżycia po progresji choroby, która wystąpiła pomiędzy 4-5 rokiem obserwacji; parametr NNT wyniósł 2,
- 5-letniego przeżycia po progresji choroby, która wystąpiła po 5 latach obserwacji; parametr NNT wyniósł 3.

W przypadku pozostałych punktów końcowych (2-letnie przeżycie po progresji choroby, która wystąpiła po 3 pierwszych latach obserwacji, 2-letnie przeżycie po progresji choroby, która wystąpiła pomiędzy 4-5 rokiem obserwacji, 3-letnie przeżycie po progresji choroby, która wystąpiła po 3 pierwszych latach

obserwacji, 5-letnie przeżycie po progresji choroby, która wystąpiła po 3 pierwszych latach obserwacji) pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) [16].

2) Przeżycie wolne od wystąpienia zdarzenia klinicznego (EFS)

Przeprowadzona analiza obejmowała wyniki dotyczące wystąpienia zdarzenia klinicznego rozumianego jako progresja choroby, konieczność zastosowania nowego leczenia, nawrót choroby lub zgon dla okresu obserwacji 2 lata, 5 lat, 7,1 roku oraz 10 lat. W uwzględnionym badaniu oceniano również medianę czasu przeżycia do wystąpienia zdarzenia klinicznego ogółem dla okresu obserwacji 2 lata oraz 5 lat. Ponadto, analizowano również 2-letnie (ogółem), 5-letnie (ogółem i w zależności od klasyfikacji aaPI), 7-letnie przeżycie do wystąpienia zdarzenia klinicznego ogółem.

a) Wystąpienie zdarzenia klinicznego (progresji choroby, konieczności zastosowania nowego leczenia, nawrotu choroby lub zgonu)

Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 29. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie kliniczne - progresja choroby, konieczność zastosowania nowego leczenia lub zgon - w okresie obserwacji wynoszącym od 2 do 10 lat (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Wystąpienie zdarzenia klinicznego (ogółem)	[11]	2 lata	86/202 (43%)	120/197 (61%)	<0,05 (0,002 wg publ. ref.)	0,70 [0,57; 0,85]	NNT=6 [4;12]
	[12]	5 lat	106/202 (52,5%)	142/197 (72%)	<0,05	0,73 [0,62; 0,85]	NNT=6 [4;10]
	[17], [18]	7,1 lat	117*/202 (58%)	150*/197 (76%)	<0,05 (0,0002 wg publ. ref.)	0,76 [0,66; 0,87]	NNT=6 [4;12]
	[16]	10 lat	131/202 (64,9%)	158/197 (80,2%)	<0,05 (<0,0001 wg publ. ref.)	0,81 [0,71; 0,91]	NNT=7 [5;16]
Wystąpienie zdarzenia klinicznego – progresja choroby w czasie leczenia	[11]	2 lata	19/202 (9%)	44/197 (22%)	<0,05	0,42 [0,26; 0,69]	NNT=8 [5;18]
	[12], [26]	5 lat	19/202 (9,5%)	44/197 (22%)	<0,05	0,42 [0,26; 0,69]	NNT=8 [5;18]
	[16]	10 lat	19/202 (9,4%)	44/197 (22,3%)	<0,05	0,42 [0,26; 0,69]	NNT=8 [5;18]
Wystąpienie zdarzenia klinicznego –	[11]	2 lata	11/202 (5%)	9/197 (5%)	>0,05	1,19 [0,52; 2,75]	-

konieczność zastosowania nowego leczenia	[12], [26]	5 lat	11/202 (5,5%)	9/197 (4,5%)	>0,05	1,19 [0,52; 2,75]	-
	[16]	10 lat	11/209 (5,4%)	9/197 (4,6%)	>0,05	1,19 [0,52; 2,75]	-
Wystąpienie zdarzenia klinicznego - progresja choroby po wystąpieniu stabilizacji choroby	[11]	2 lata	1/202 (<1%)	1/197 (1%)	>0,05	0,98 [0,10; 9,30]	-
	[12]	5 lat	1/202 (0,5%)	1/197 (1%)	>0,05	0,98 [0,10; 9,30]	-
	[16]	10 lat	1/202 (0,5%)	1/197 (0,5%)	>0,05	0,98 [0,10; 9,30]	-
Wystąpienie zdarzenia klinicznego – progresja choroby po wystąpieniu częściowej odpowiedzi na leczenie	[11]	2 lata	5/202 (2%)	4/197 (2%)	>0,05	1,22 [0,36; 4,14]	-
	[12]	5 lat	6/202 (3%)	4/197 (2%)	>0,05	1,46 [0,45; 4,77]	-
	[16]	10 lat	6/202 (3%)	5/197 (2,5%)	>0,05	1,17 [0,39; 3,56]	-
Wystąpienie zdarzenia klinicznego – nawrót choroby	[11]	2 lata	29/202 (14%)	49/197 (25%)	<0,05 (<0,0001 wg publ. ref.)	0,58 [0,38; 0,87]	NNT=10 [6; 37]
	[12], [26]	5 lat	40/202 (20%)	67/197 (34%)	<0,05	0,58 [0,41; 0,81]	NNT=8 [5; 19]
	[16]	10 lat	49/202 (24,3%)	71/197 (36%)	<0,05	0,67 [0,49; 0,91]	NNT=9 [5; 36]
Wystąpienie zdarzenia klinicznego – zgon bez wystąpienia progresji choroby	[11]	2 lata	21/202 (10%)	13/197 (7%)	>0,05	1,58 [0,82; 3,03]	-
	[12] – w CR	5 lat	17/202 (8%)	5/197 (2,5%)	>0,05 (0,33 wg publ. ref.)	3,32 [1,30; 8,54]	NNH=18 [10; 66]
Wystąpienie zdarzenia klinicznego – zgon bez wystąpienia progresji	[11]	2 lata	12/202 (6%)	11/197 (6%)	>0,05	1,06 [0,49; 2,31]	-
	[12], [26]	5 lat	12/202 (6%)	12/197 (6%)	>0,05	0,98 [0,46; 2,08]	-

choroby w czasie trwania leczenia	[16]	10 lat	12/202 (5,9%)	12/197 (6,1%)	>0,05	0,98 [0,46; 2,08]	-
Wystąpienie zdarzenia klinicznego – zgon bez wystąpienia progresji choroby po leczeniu	[11]	2 lata	9/202 (4%)	2/197 (1%)	<0,05	4,39 [1,09; 17,88]	NNH=30 [14; 372]
	[16]	10 lat	33/202 (16,3%)	16/197 (8,1%)	<0,05	2,01 [1,16; 3,52]	NNH=13 [7; 55]

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B związane jest z istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem wystąpienia:**

- zdarzenia klinicznego (ogółem) w okresie 2, 5, 7,1 oraz 10 lat; parametr NNT wyniósł odpowiednio 6, 6, 6 oraz 7,
- zdarzenia klinicznego - progresji choroby - w czasie leczenia w okresie 2, 5 oraz 10 lat; parametr NNT wyniósł w każdym przypadku 8,
- zdarzenia klinicznego - nawrotu choroby - w okresie 2, 5 lub 10 lat; parametr NNT wyniósł odpowiednio 10, 8 oraz 9.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B związane jest z istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem wystąpienia:**

- zdarzenia klinicznego – zgonu bez wystąpienia progresji choroby po leczeniu w okresie 2 lat; parametr NNH wyniósł 30,
- zdarzenia klinicznego – zgonu bez wystąpienia progresji choroby po leczeniu w okresie 10 lat; parametr NNH wyniósł 13.

W przypadku pozostałych punktów końcowych (wystąpienie zdarzenia klinicznego: konieczności zastosowania nowego leczenia w okresie 2 lat, 5 lat, 10 lat, progresji choroby po wystąpieniu stabilizacji choroby w okresie 2 lat, 5 lat, 10 lat, progresji choroby po wystąpieniu częściowej odpowiedzi na leczenie w okresie 2 lat, 5 lat, 10 lat, zgonu bez wystąpienia progresji choroby w okresie 2 lat i 5 lat, zgonu bez wystąpienia progresji choroby w czasie trwania leczenia w okresie 2 lat, 5 lat, 10 lat pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05).

b) Mediana czasu przeżycia do wystąpienia zdarzenia klinicznego (progresji choroby, konieczności zastosowania nowego leczenia, nawrotu choroby lub zgonu)

Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 30. Mediana przeżycia do wystąpienia zdarzenia klinicznego w okresie obserwacji wynoszącym 2 lub 5 lat (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji	Grupa R+CHOP [lata]	Grupa CHOP [lata]	Wartość p	HR [CI 95%]
Czas przeżycia do wystąpienia zdarzenia klinicznego	[11]	2 lata	nieosiągnięta	1,1 (13 miesięcy)	<0,001	RR= 0,58 (95% CI: 0,44-0,77)
	[12], [26]	5 lat	3,8 (95% CI: 2,37- -)	1,1 (95% CI: 0,8- 1,5)	0,00002	-

Na podstawie wartości p można stwierdzić, że stosowanie R+CHOP istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia do wystąpienia zdarzenia klinicznego w porównaniu do podania samej chemioterapii CHOP.

c) 2, 5 oraz 7-letnie przeżycie do wystąpienia zdarzenia klinicznego (progresji choroby, konieczności zastosowania nowego leczenia, nawrotu choroby lub zgonu)

Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 31. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło 2, 5 lub 7-letnie przeżycie do wystąpienia zdarzenia klinicznego (progresja choroby, konieczność zastosowania nowego leczenia lub zgon) (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
2-letnie przeżycie do wystąpienia zdarzenia klinicznego	[11]	115*/202 (57%, 95% CI:50-64)	75*/197 (38%, 95% CI:32-45)	<0,05	1,50 [1,21;1,86]	6 [4; 12]
5-letnie przeżycie do wystąpienia zdarzenia klinicznego	[12], [26]	95*/202 (47%, 95% CI: 39,9-54,1)	57*/197 (29%, 95%CI: 23,1-35,8)	<0,05	1,63 [1,25;2,12]	6 [4; 12]
5-letnie przeżycie do wystąpienia zdarzenia klinicznego (aaIPI 0-1)	[12]	51*/81 (63%)	26*/77 (34%)	<0,001 (0,00085 wg publ. ref.)	1,86 [1,33;2,69]	4 [3; 8]
5-letnie przeżycie do wystąpienia zdarzenia klinicznego (aaIPI 2-3)		50*/121 (41%)	32*/120 (27%)	<0,05 (0,0037 wg publ. ref.)	1,55 [1,08;2,24]	7 [4; 38]

7-letnie przeżycie do wystąpienia zdarzenia klinicznego	[17], [18]	85*/202 (42%)	49*/197 (25%)	<0,05	1,69 [1,27;2,27]	6 [4; 13]
----------------------------------------------------------------	------------	------------------	------------------	-------	---------------------	-----------

aaIPO-1 – 0-1 punkt według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dostosowanego do wieku, aaIPI2-3 - 2-3 punkty według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dostosowanego do wieku,

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B związane jest z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia:**

- 2-letniego przeżycia do wystąpienia zdarzenia klinicznego; parametr NNT wyniósł 6,
- 5-letniego przeżycia do wystąpienia zdarzenia; parametr NNT wyniósł 6,
- 5-letniego przeżycia do wystąpienia zdarzenia u chorych, którzy według klasyfikacji aaIPI uzyskali 0-1 punkt; parametr NNT wyniósł 4,
- 5-letniego przeżycia do wystąpienia zdarzenia u chorych, którzy według klasyfikacji aaIPI uzyskali 2-3 punkty; parametr NNT wyniósł 7,
- 7-letniego przeżycia do wystąpienia zdarzenia klinicznego; parametr NNT wyniósł 6.

3) Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

a) mediana PFS

Przeprowadzona analiza obejmowała wyniki dotyczące mediany czasu wolnego od progresji choroby dla okresu obserwacji 5 oraz 10 lat. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 32. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w okresie obserwacji wynoszącym 5 lub 10 lat (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji	Grupa R+CHOP [lata]	Grupa CHOP [lata]	Wartość p	HR [CI 95%]
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	[12], [26]	5 lat	Nieosiągnięta (95% CI: 3,4- -)	1 (95% CI: 0,8-1,5)	<0,00001	-
	[16]	10 lat	4,8 (95% CI: 2,7-7,6)	1,2 (95% CI: 0,9-1,8)	<0,0001	-

Na podstawie wartości p można stwierdzić, że **podanie R+CHOP istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do podania samej chemioterapii CHOP. Po 10 latach obserwacji w grupie R+CHOP mediana PFS wyniosła 4,8 lat, a w grupie CHOP – 1,2 roku ($p<0,0001$).**

b) 5, 7 oraz 10-letnie PFS

Przeprowadzona analiza obejmowała wyniki dotyczące 5-letniego (ogółem oraz w zależności od klasyfikacji aaIPI [12]), 7-letniego oraz 10-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 33. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło 5,7 lub 10-letnie przeżycie wolne od progresji choroby (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
5-letnie przeżycie wolne od progresji choroby	[12], [26]	109*/202 (54%, 95%CI: 46,8-61,1)	59*/197 (30%, 95% CI: 24,4-37,3)	<0,05	1,80 [1,41; 2,32]	5 [4; 7]
5-letnie przeżycie wolne od progresji choroby (aaIPI 0-1)	[12]	56*/81 (69%)	26*/77 (34%)	<0,05 (0,00013 wg publ. ref.)	2,05 [1,47; 2,93]	3 [3; 5]
5-letnie przeżycie wolne od progresji choroby (aaIPI 2-3)		57*/121 (47%)	35*/120 (29%)	<0,05 (0,00078 wg publ. ref.)	1,62 [1,16; 2,27]	6 [4; 18]
7-letnie przeżycie wolne od progresji choroby	[17], [18]	105*/202 (52%)	57*/197 (29%)	<0,05	1,80 [1,40; 2,33]	5 [4; 8]
10-letnie przeżycie wolne od progresji choroby	[16]	74*/202 (36,5% 95% CI: 29,7-43,3%)	40*/197 (20,1%, 95% CI: 14,6-26,2%)	<0,05	1,80 [1,30; 2,52]	7 [5; 14]

aaIPI0-1 – 0-1 punkt według Międzynarodowego Indeksu Progностycznego dostosowanego do wieku, aaIPI2-3 -2-3 punkty według Międzynarodowego Indeksu Progностycznego dostosowanego do wieku,

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B związane jest z istotnie statystycznie (p<0,05) większym prawdopodobieństwem wystąpienia:**

- 5-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby; parametr NNT wyniósł 5;
- 5-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych, którzy według klasyfikacji aaIPI uzyskali 0-1 punkt; parametr NNT wyniósł 3,
- 5-letnie przeżycie wolne od progresji choroby u chorych, którzy według klasyfikacji aaIPI uzyskali 2-3 punkty; parametr NNT wyniósł 6,
- 7-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby; parametr NNT wyniósł 5,
- 10-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby; parametr NNT wyniósł 7.

4) Przżycie wolne od objawów choroby (DFS)

a) mediana DFS

Przeprowadzona analiza obejmowała wyniki dotyczące mediany czasu wolnego od objawów choroby dla okresu obserwacji 5 oraz 10 lat. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 34. Mediana czasu przżycia wolnego od objawów choroby w okresie obserwacji wynoszącym 5 lub 10 lat (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji	Grupa R+CHOP [lata]	Grupa CHOP [lata]	Wartość p	HR [CI 95%]
Czas przżycia wolny od objawów choroby	[12]	5 lat	niesięgnięta	2,45 (95% CI: 1,49- -)	0,00031	-
	[16]	10 lat	Niesięgnięta (95% CI: - - -)	3,4 (95% CI: 1,6- -)	<0,0001	

Na podstawie wartości p można stwierdzić, że **R+CHOP istotnie statystycznie wydłuża czas przżycia wolny od objawów choroby w porównaniu do podania samej chemioterapii CHOP**. Po 10 latach obserwacji w grupie R+CHOP mediana DFS nie została osiągnięta, a w grupie CHOP wyniosła 3,4 lata ($p < 0,0001$).

b) 5, 7 oraz 10-letnie DFS

Przeprowadzona analiza obejmowała wyniki dotyczące 5-letniego, 7-letniego oraz 10-letniego przżycia wolnego od objawów choroby. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 35. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło 5, 7 lub 10-letnie przżycie wolne od objawów choroby (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
5-letnie DFS	[12]	133*/202 (66%, 95% CI: 56,2-74%)	89*/197 (45%, 95% CI: 36,6-55,3%)	<0,05	1,46 [1,22; 1,76]	5 [4; 10]
7-letnie DFS	[17], [18]	133*/202 (66%)	83*/197 (42%)	<0,05	1,56 [1,30; 1,90]	5 [4; 8]
10-letnie DFS [^]	[16]	98*/153 (64,3%, 95% CI: 55,4-71,9%)	53*/124 (42,6%, 95% CI: 33,6-51,4%)	<0,05	1,50 [1,19; 1,91]	5 [4; 11]

*obliczone na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

[^]uwzględniono tylko osoby, które uzyskały całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) lub niepotwierdzoną całkowitą odpowiedź na leczenie (CRu).

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia 5, 7, 10-letniego przeżycia wolnego od objawów choroby; parametr NNT wyniósł w każdym przypadku 5.**

5) Nawrót choroby u pacjentów z CR

Przeprowadzona analiza obejmowała wyniki dotyczące odsetka chorych, u których wystąpił nawrót choroby w okresie obserwacji wynoszącym 10 lat [25]. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 36. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił nawrót choroby w okresie obserwacji wynoszącym 10 lat (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Nawrót choroby u pacjentów z CR	10 lat	73/202 (59%)	51/197 (34%)	<0,05	1,40 [1,04; 1,89]	10 [6; 87]

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby w okresie obserwacji wynoszącym 10 lat. Parametr NNH wyniósł 10.**

6) Ryzyko zgonu

Przeprowadzona analiza obejmowała ryzyko zgonu ogółem dla okresu obserwacji 2 lata, 5 lat [12], 7,1 lat oraz 10 lat. Ponadto, analizowano również ryzyko zgonu bez wystąpienia progresji choroby dla okresu obserwacji 2 lata oraz 10 lat, ryzyko zgonu niezwiązanego z chłoniakiem dla okresu obserwacji 2 lata [11], ryzyko zgonu z powodu innego nowotworu dla okresu obserwacji 7,1 lat oraz 10 lat, ryzyko zgonu z powodu progresji chłoniaka lub działań niepożądanych dla okresu obserwacji 7,1 lat, ryzyko zgonu z powodu innych przyczyn dla okresu obserwacji 7,1 lat oraz 10 lat, ryzyko zgonu z powodu innej choroby dla okresu obserwacji 10 lat. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 37. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne rodzaje zgonu w okresie obserwacji wynoszącym od 2 do 10 lat (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Zgon (ogółem)	[11]	2 lat	59/202 (29%)	81/197 (41%)	<0,05	0,71 [0,54; 0,93]	NNT=9 [5; 40]
	[12]	5 lat	85/202 (42%*)	107/197 (54%*)	<0,05	0,77 [0,63; 0,95]	NNT=9 [5; 42]
	[17], [18]	7,1 lat	95*/202 (47%)	128*/197 (65%)	<0,0001	0,72 [0,60; 0,86]	NNT=6 [4; 13]

	[16], [25]	10 lat	112/202 (55,4%)	140/197 (71,1%)	<0,0001	0,78 [0,67; 0,91]	NNT=7 [5; 17]
Zgon bez wystąpienia progresji choroby	[11]	2 lata	12/202 (6%)	11/197 (6%)	>0,05	1,06 [0,49; 2,31]	-
	[25]	10 lat	33/202 (16%*)	16/197 (8%*)	<0,05	2,01 [1,16; 3,52]	NNH=13 [7; 55]
Zgon z powodu innego nowotworu	[17], [18]	7,1 lat	10*/202 (5%)	10*/197 (5%)	>0,05	0,98 [0,43; 2,24]	-
	[16]	10 lat	18*/202 (9%)	18*/197 (9%)	>0,05	0,98 [0,53; 1,80]	-
Zgon z powodu progresji chłoniaka lub wystąpienia działań niepożądanych	[17], [18]	7,1 lat	143*/202 (71%)	158*/197 (80%)	<0,05	0,88 [0,79; 0,99]	NNT=11 [6; 105]
Zgon z powodu innej przyczyny	[17], [18]	7,1 lat	44*/202 (22%)	30*/197 (15%)	>0,05	1,43 [0,94; 2,18]	-
	[16]	10 lat	3/202 (1,5%)	1/197 (0,5%)	>0,05	2,93 [0,42; 20,34]	-
Zgon z powodu innej choroby	[16]	10 lat	42*/202 (21%)	22*/197 (11%)	<0,05	1,86 [1,16; 3,00]	NNH=11 [6; 41]
Zgon związany z chłoniakiem	[16]	10 lat	113/202 (56%)	133/197 (68%)	-	-	-
Zgon związany z toksycznością leczenia	[16]	10 lat	26/202 (13%)	22/197 (11%)	-	-	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B związane jest z istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem wystąpienia:**

- zgonu (ogółem) w okresie obserwacji 2, 5, 7,1 oraz 10 lat; w przypadku okresu obserwacji 2 i 5 lat parametr NNT wyniósł 9, w przypadku okresu obserwacji 7,1 lat wyniósł 6, a w przypadku okresu obserwacji 10 lat 7,
- zgonu łącznie z powodu progresji chłoniaka lub wystąpienia działań niepożądanych, w okresie obserwacji 7,1 lat; parametr NNT wyniósł 11.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B związane jest z istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem wystąpienia:**

- zgonu z powodu innej choroby w okresie obserwacji 10 lat; parametr NNH wyniósł 11,
- zgonu bez wystąpienia progresji choroby w okresie obserwacji 10 lat; parametr NNH wyniósł 13.

W przypadku pozostałych punktów końcowych (zgon bez wystąpienia progresji choroby w okresie obserwacji 2 lat, zgon z powodu innego nowotworu w okresie obserwacji 7,1 lat oraz 10 lat, zgon z powodu innej przyczyny w okresie obserwacji 7,1 lat oraz 10 lat, pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$). Dla parametrów zgon związany z chłoniakiem oraz zgon związany z toksycznością leczenia nie podano wartości parametru p.

7) Odpowiedź na leczenie

Analiza obejmowała wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie uzyskane dla okresu obserwacji 2 lata.

Tab. 28. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 2,7 lat oraz 3,5 roku (analiza ITT) [11], [27].

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Odpowiedź na leczenie (CR lub CRu)	[11], [27]	2 lata	152/202 (76%)	124/197 (63%)	<0,05 (0,005 wg publ. ref)	1,20 [1,05; 1,37]	9 [5; 31]

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia** odpowiedzi na leczenie w okresie 2 lat; parametr NNT wyniósł 9.

8) Całkowita lub niepotwierdzona całkowita oraz częściowa odpowiedź na leczenie

Analiza obejmowała wyniki dotyczące całkowitej lub niepotwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR/CRu) dla okresu obserwacji 5 lat, całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) dla okresu obserwacji 2 lata, niepotwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie (CRu) dla okresu obserwacji 2 lata oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) dla okresu obserwacji 2 lata.

Tab. 39. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła całkowita lub niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 2 lub 5 lat (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Całkowita lub niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (CR/CRu)	[26]	5 lat	152*/202 (75%)	124*/197 (63%)	<0,05	1,20 [1,05; 1,37]	9 [5; 31]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	[11]	2 lata	106/202 (52%)	72/197 (37%)	<0,05	1,44 [1,15; 1,81]	7 [4; 17]

Niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (CRu)	[11]	2 lata	46/202 (23%)	52/197 (26%)	>0,05	0,86 [0,61; 1,22]	-
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	[11]	2 lata	15/202 (7%)	11/197 (6%)	>0,05	1,33 [0,64; 2,78]	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia:**

- całkowitej lub niepotwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR/CRu) w okresie 5 lat; parametr NNT wyniósł 9,
- całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) w okresie 2 lat; parametr NNT wyniósł 7.

W przypadku pozostałych punktów końcowych (częściowa odpowiedź na leczenie (PR) i niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (CRu) w okresie obserwacji 2 lata) pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$).

9) Stabilizacja choroby

Przeprowadzona analiza obejmowała wyniki dotyczące stabilizacji choroby dla okresu obserwacji 2 lat.

Tab. 40. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła stabilizacja choroby w okresie obserwacji wynoszącym 2 lub 3,5 roku (analiza ITT) [11].

Analizowany punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Stabilizacja choroby	2 lat	2/202 (1%)	1/197 (1%)	>0,05	1,95 [0,26; 14,82]	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) odnośnie prawdopodobieństwa wystąpienia stabilizacji choroby (SD) dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata ($p > 0,05$).

10) Progresa choroby

Przeprowadzona analiza obejmowała wyniki dotyczące progresji choroby ogółem dla okresu obserwacji 2 lat oraz 10 lat, a także wynik dla progresji choroby, która wystąpiła w 3 pierwszych latach obserwacji, między 4-5 rokiem obserwacji oraz po 5 roku obserwacji.

Tabela 41. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła progresja choroby w okresie obserwacji wynoszącym od 2 do 10 lat (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*

Progresja choroby (PD) ogółem	[11]	2 lat	19/202 (9%)	43/197 (22%)	<0,05	0,43 [0,26; 0,71]	9 [6; 19]
	[16]	10 lat	80/202 (39,6%)	124/197 (62,9%)	<0,05	0,63 [0,51; 0,77]	5 [4; 8]
Progresja choroby, która wystąpiła w pierwszych 3 latach obserwacji	[16]	10 lat	66*/80 (83%)	112*/124 (90%)	>0,05	0,91 [0,80; 1,02]	-
Progresja choroby, która wystąpiła między 4-5 rokiem obserwacji	[16]	10 lat	6*/80 (8%)	6*/124 (5%)	>0,05	1,55 [0,54; 4,41]	-
Progresja choroby, która wystąpiła po 5 roku obserwacji	[16]	10 lat	8*/80 (10%)	6*/124 (5%)	>0,05	2,07 [0,77; 5,51]	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B związane jest z istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia** progresji choroby (ogółem) w okresie obserwacji 2 lata oraz 10 lat; parametr NNT wniósł 9 dla okresu obserwacji 2 lata oraz 5 dla okresu obserwacji 10 lat.

W przypadku pozostałych punktów końcowych (progresja choroby, która wystąpiła w pierwszych 3 latach obserwacji, między 4-5 rokiem obserwacji i po 5 roku obserwacji) pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$).

Badania dodatkowe:

i. CALGB 9793, ECOG-SWOG 4494 (ECOG) - R+CHOP vs CHOP, a następnie podtrzymanie rytuksymabem pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne

Definicje punktów końcowych badania były następujące:

- **przeżycia wolne od niepowodzenia leczenia (FFS):** czas od momentu randomizacji do wystąpienia nawrotu choroby, zastosowania leczenia spoza protokołu badania lub wystąpienia zgonu,
- **czas przeżycia całkowitego (OS):** czas od momentu randomizacji do badania do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek powodu,
- **czas przeżycia do wystąpienia niepowodzenia leczenia (TTF):** czas do progresji, nawrotu choroby, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub zastosowania leczenia spoza protokołu badania),
- **całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR):** nie podano definicji,

- **całkowita remisja (CR):** całkowita regresja wszystkich wyczuwalnych i radiologicznych (tomografia komputerowa) zmian chorobowych z powtórzoną biopsją szpiku, jeśli był zajęty oraz jej potwierdzenie po > 4 tygodniach;
- **częściowa remisja (PR):** spadek o co najmniej 50% mierzalnych zmian chorobowych po > 4 tygodniach,
- **progresja choroby (PD):** wzrost wielkości ponad 25% leczonych zmian chorobowych lub pojawienie się nowych zmian chorobowych,
- **nawrót choroby:** wystąpienie nowej choroby u chorych z całkowitą remisją lub wystąpienie progresji choroby u chorych z częściową remisją,
- **stabilizacja choroby (SD):** nie podano definicji,
- **profil bezpieczeństwa:** ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia.

W badaniu mediana okresu obserwacji wyniosła 2,7-9,4 lat. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT.

Wyniki:

1) Odpowiedź na leczenie

Zgodnie z publikacją referencyjną [1], oceniono odpowiedź na leczenie indukcyjne przed drugą randomizacją (podtrzymanie rytuksymabem vs obserwacja u pacjentów z CR lub PR). Analiza obejmowała wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie uzyskane dla okresu obserwacji 2,7 lat i 3,5 roku. Wyniki te przedstawia tabela poniżej.

Tab. 42. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 2,7 lat oraz 3,5 roku (analiza ITT)

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Odpowiedź na leczenie (CR/PR)	[6]	2,7 lat	206*/267 (77%)	212*/279 (76%)	>0,05	1,02 [0,92; 1,12]	-
	[1]	3,5 roku	206*/267 (77%)	212*/279 (76%)	>0,05	1,02 [0,92; 1,12]	-
	[5]^		211*/267 (79%)	212*/279 (76%)	>0,05	1,04 [0,95; 1,14]	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

^ dane z referencji [5] opierają się o 95% zebranych wyników dotyczących leczenia indukcyjnego.

Zgodnie z publikacją referencyjną [1], odpowiedź musiała być potwierdzona 4 tygodnie lub później od pierwszej jej oceny po indukcji, zatem po wprowadzeniu drugiej randomizacji (3 tygodnie po ukończeniu indukcji) i w związku z tym wyniki dla CR mogą być zawyżone (35% ogólnie).

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP i CHOP) odnośnie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (CR/PR) dla okresu obserwacji wynoszącego 2,7 lat i 3,5 roku (p>0,05).

2) Stabilizacja choroby (SD)

Zgodnie z publikacją referencyjną [1], oceniono odpowiedź na leczenie indukcyjne przed drugą randomizacją (podtrzymanie rytuksymabem vs obserwacja u pacjentów z CR lub PR). Przeprowadzona analiza obejmowała wyniki dotyczące stabilizacji choroby (SD) dla okresu obserwacji 3,5 roku [1]. Wyniki te przedstawia tabela poniżej.

Tab. 43. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła stabilizacja choroby w okresie obserwacji wynoszącym 2 lub 3,5 roku (analiza ITT) [1]

Analizowany punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH[CI 95%]*
SD	3,5 roku	35*/267 (13%)	42*/279 (15%)	>0,05	0,87 [0,58; 1,32]	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) odnośnie prawdopodobieństwa wystąpienia stabilizacji choroby (SD) dla okresu obserwacji wynoszącego 3,5 roku ($p>0,05$).

3) Progresa choroby (PD)

Zgodnie z publikacją referencyjną [1], oceniono odpowiedź na leczenie indukcyjne przed drugą randomizacją (podtrzymanie rytuksymabem vs obserwacja u pacjentów z CR lub PR). Przeprowadzona analiza obejmowała wyniki dotyczące progresji choroby (PD) ogółem dla okresu obserwacji 2,7 lat oraz 3,5 roku. Wyniki te przedstawia tabela poniżej.

Tab. 44. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła progresja choroby w okresie obserwacji wynoszącym od 2 do 10 lat (analiza ITT)

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Okres obserwacji	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
PD ogółem	[6]	2,7 lat	17/267 (6,5%)	29/279 (10,5%)	>0,05	0,61 [0,35; 1,08]	-
	[1]	3,5 roku	3*/267 (1%)	8*/279 (3%)	>0,05	0,39 [0,11; 1,34]	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

W przypadku progresji choroby ogółem w okresie obserwacji 2,7 lat [6] i 3,5 roku pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$).

4) Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS)

Zgodnie z publikacją referencyjną [1], FFS oceniono biorąc pod uwagę leczenie indukcyjne. Przeprowadzona analiza obejmowała wyniki dotyczące odsetka chorych, u których wystąpiło 3-letnie (ogółem; w zależności od klasyfikacji IPI/aaIPI), 9-letnie przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia. Wyniki te przedstawia tabela poniżej.

Tabela 45. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (analiza ITT)

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
3-letnie FFS (ogółem)	[1], [5]^	141/267 (53%)	128/279 (46%)	>0,05 0,04 wg publ. ref.	1,15 [0,97; 1,37] HR=0,78 [0,61; 0,99] wg publ. ref.	-
3-letnie FFS (L/Li)	[3]	8*/12 (70%)	7*/14 (50%)	>0,05	1,33 [0,68; 2,69]	-
3-letnie FFS (Hi/H)		37*/87 (42%)	29*/87 (33%)	>0,05	1,28 [0,87; 1,88]	-
3-letnie FFS (a-a L/Li)		30*/47 (64%)	23*/50 (46%)	>0,05	1,39 [0,96; 2,04]	-
3-letnie FFS (a-a Hi/H)		23*/53 (43%)	16*/50 (32%)	>0,05	1,36 [0,83; 2,27]	-
9-letnie FFS (ogółem)	[2]	93*/267 (35%)	70*/279 (25%)	<0,05	1,39 [1,07; 1,80]	11 [6; 49]

L/Li - low and low-intermediate: niskie i niskie/pośrednie ryzyko według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego; Hi/H - high-high-intermediate: wysokie i wysokie/pośrednie ryzyko według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego; a-a L/Li - age-adjusted - niskie i niskie/pośrednie ryzyko według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dostosowanego do wieku; a-a Hi/H age-adjusted: wysokie i wysokie/pośrednie ryzyko według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dostosowanego do wieku.

Liczebność populacji pacjentów z poszczególnych grup ryzyka według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (Hi/H, L/Li, a-a L/Li, a-a Hi/H) pochodzą z referencji [1] z tabeli dotyczącej charakterystyki wyjściowej populacji biorącej udział w badaniu.

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

^ dane z referencji [5] opierają się o 95% zebranych wyników dotyczących leczenia indukcyjnego.

Wg autorów dostarczonej analizy wykazała on, że w przypadku 3-letniego przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia ogółem pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie ma istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$). Jednakże opierając się na wynikach publikacji referencyjnej można wywnioskować, że 3-letni FFS był istotnie statystycznie większy w grupie R+CHOP ($p=0,04$, HR=0,78).

Przeprowadzona analiza wykazała również, że **podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B związane jest z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia 9-letniego przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (ogółem); parametr NNT wyniósł 11.**

W przypadku pozostałych punktów końcowych (3-letnie przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (L/Li), 3-letnie przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (Hi/H), 3-letnie przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (a-a L/Li), 3-letnie przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (a-a Hi/H)) pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$).

5) 2, 3, 5, 7, 9 oraz 10-letnie przeżycie całkowite (OS)

Zgodnie z publikacją referencyjną [1], OS oceniono biorąc pod uwagę leczenie indukcyjne. Przeprowadzona analiza obejmowała wyniki dotyczące 3-letniego (ogółem), (w zależności od klasyfikacji IPI/aaIPI) oraz 9-letniego (ogółem) przeżycia całkowitego. Wyniki te przedstawia tabela poniżej.

Tab. 46. Liczba i odsetek chorych z 2, 3, 5, 7, 9 lub 10-letnim przeżyciem całkowitym (analiza ITT)

Analizowany punkt końcowy	Referencja	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
3-letnie OS (ogółem)	[1], [5]^	179*/267 (67%)	162*/279 (58%)	<0,05 0,18 wg publ. ref. [1]	1,15 [1,01; 1,32] HR=0,83 [0,63; 1,09] wg publ. ref. [1]	12 [6; 119]
<i>3-letnie OS (L/Li)</i>	[3]	10*/12 (82%)	10*/14 (73%)	>0,05	1,17 [0,72; 1,91]	-
<i>3-letnie OS (Hi/H)</i>		51*/87 (58%)	43*/87 (49%)	>0,05	1,19 [0,90; 1,57]	-
<i>3-letnie OS (a-a L/Li)</i>		37*/47 (78%)	33*/50 (65%)	>0,05	1,19 [0,93; 1,56]	-
<i>3-letnie OS (a-a Hi/H)</i>		30*/53 (57%)	25*/50 (50%)	>0,05	1,13 [0,79; 1,65]	-
9-letnie OS (ogółem)	[2]	118*/267 (44%)	103*/279 (37%)	>0,05	1,20 [0,98; 1,47]	-

L/Li - niskie i niskie/pośrednie ryzyko według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego; Hi/H - wysokie i wysokie/pośrednie ryzyko według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego; a-a L/Li - niskie i niskie/pośrednie ryzyko według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dostosowanego do wieku; a-a Hi/H - wysokie i wysokie/pośrednie ryzyko Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dostosowanego do wieku, aaIPI0-1 - 0-1 punkt według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dostosowanego do wieku, aaIPI2-3 - 2-3 punkty według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego dostosowanego do wieku.

Liczebności populacji pacjentów z poszczególnych grup ryzyka według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego pochodzą z referencji [1] z tabeli dotyczącej charakterystyk wyjściowych populacji biorących udział w badaniach.

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

^ dane z referencji [5] opierają się o 95% zebranych wyników dotyczących leczenia indukcyjnego.

Wg autorów dostarczonej do AOTM analizy wykazała ona, że podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia 3-letniego przeżycia (ogółem).

Jednakże zgodnie z publikacją referencyjną [1], różnice w 3-letnim OS nie były istotne statystycznie między obiema analizowanymi grupami ($p = 0,18$, HR=0,83).

W przypadku pozostałych punktów końcowych (3-letniego przeżycia - L/Li, 3-letniego przeżycia - Hi/H, 3-letniego przeżycia - aaIPI L/Li, 3-letniego przeżycia - aaIPI Hi/H i 9-letniego przeżycia ogółem) pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$).

6) Wyniki ocenione biorąc pod uwagę leczenie podtrzymujące rytuksymabem

Zgodnie z publikacją referencyjną [1], podanie rytuksymabu pacjentom, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne (CR lub PR) w porównaniu do obserwacji istotnie wydłużyło FFS (HR=0,63; 95% CI: 0,44-0,90, p=0,009), natomiast nie OS (HR=0,96, 95% CI: 0,63-1,47; p=0,85).

Zauważono różnice w skuteczności leczenia po terapii podtrzymującej rytuksymabem w zależności od rodzaju indukcji (HR=2,10, 95% CI: 1,01-4,36, p=0,05 – wynik na granicy istotności statystycznej). Podtrzymanie rytuksymabem przedłużyło FFS po zastosowaniu CHOP jako indukcji (HR=0,45; 95% CI: 0,29-0,71, p=0,004), ale nie po R+CHOP (HR=0,93; 95% CI: 0,53-1,66, p=0,81). 2-letnie FFS po drugiej randomizacji wynosiło odpowiednio 77%, 79%, 74% i 45% po R+CHOP, R+CHOP +pR, CHOP+pR, CHOP. Nie wykazano istotnych różnic w przeżyciu przy stosowaniu podtrzymania rytuksymabem po indukcji CHOP (p=0,27) lub R+CHOP (p=0,48).

7) Wyniki ocenione po usunięciu efektu terapii podtrzymującej rytuksymabem

W badaniu przeprowadzono analizę statystyczną mającą na celu ocenę skuteczności terapii indukcyjnej bez wpływu podtrzymania rytuksymabem – wyłączono pacjentów biorących udział w terapii podtrzymującej. Zgodnie z tą analizą R+CHOP istotnie zmniejszał ryzyko niepowodzenia leczenia w porównaniu do CHOP (HR=0,64; 95% CI: 0,47-0,85, p=0,003) z 3-letnim FFS na poziomie 52% dla R+CHOP i 39% dla CHOP. Przeżycie było również dłuższe po zastosowaniu R+CHOP (HR=0,72, 95% CI: 0,52-1,00; p=0,05 – wynik na granicy istotności statystycznej), przy czym 3-letni OS wynosił 67% w grupie R+CHOP i 58% w CHOP. Korzyść w FFS w grupie R+CGOP była obserwowana zarówno w grupie niskiego-niskiego-umiarkowanego oraz wysokiego-umiarkowanego/wysokiego ryzyka wg IPI (p<0,03).

ii. AIDS-Malignancies Consortium Trial 010 – R+CHOP vs CHOP w leczeniu chorych zakażonych wirusem HIV

W publikacji referencyjnej [1] nie podano definicji ocenianych punktów końcowych. Podano jedynie, że do oceny odpowiedzi na leczenie stosowano International Workshop Criteria (Cheson et. al. Report of an International workshop to standarize response criteria for non-Hodkin's lymphoma, J Clin Oncol. 1999; 17: 1244-1253), a parametr PFS oceniano do niepowodzenia leczenia lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.

Mediana okresu obserwacji wyniosła 137 tygodni. W badaniu wyniki przedstawiono dla populacji ITT.

Wyniki

1) Czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), czas przeżycia do progresji choroby (TTP)

Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 47. Mediana czasu (tygodnie) OS, PFS oraz TTP.

Analizowany punkt końcowy	Grupa R+CHOP [tygodnie]	Grupa CHOP [tygodnie]	Wartość p	HR [CI 95%]
OS	139	110	0,76	-
PFS	45	38	0,67	-
TTP	125	85	0,26	-

W przypadku powyższych punktów końcowych dotyczących mediany czasu przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia do progresji choroby w badaniu nie podano wartości hazardu względnego (HR) ich wystąpienia, ani wystarczających danych do obliczenia tej wartości.

Na podstawie wartości p podanych w referencji można zaobserwować, że podanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP wydłuża czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czas przeżycia do progresji choroby w porównaniu do podania samej chemioterapii według schematu CHOP, jednak uzyskane wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej ($p > 0,05$).

2) Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR+CRu), częściowa odpowiedź na leczenie (PR) oraz brak odpowiedzi na leczenie

Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 48. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła całkowita/ częściowa odpowiedź na leczenie lub niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie lub brak odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji wynoszącym 137 tygodni (analiza ITT) [29].

Analizowany punkt końcowy	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RB/RR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Odsetek CR+CRu ogółem	57/99 (57,6%)	24/51 (47,0%)	>0,05	RB=1,22 [0,89; 1,75]	-
Odsetek CR+CRu u chorych z IPI 0-1	36*/56* (66,0%)	12*/24* (54,0%)	>0,05	RB=1,29 [0,87; 2,11]	-
Odsetek CR+CRu u chorych z IPI 2-3	20*/43* (46,6%)	10*/27* (40,7%)	>0,05	RB= 1,26 [0,72; 2,32]	-
CR	49/99 (49,5%)	21/51 (41,2%)	>0,05	RB=1,20 [0,84; 1,80]	-
CRu	8/99 (8,1%)	3/51 (5,9%)	>0,05	RB=1,37 [0,42; 4,66]	-
PR	8/99 (8,1%)	4/51 (7,8%)	>0,05	RB=1,03 [0,35; 3,12]	-
Brak odpowiedzi na leczenie[^]	18/99 (18,2%)	7/51 (13,7%)	>0,05	RR=1,32 [0,62; 2,95]	-

[^] brak odpowiedzi na leczenie = chorzy, u których nie możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie byli uznawani za takich, u których odpowiedź na leczenie nie wystąpiła (tzw. *non-responders*);

IPI 0-1 – 0-1 punkt według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego, IPI 2-3 - 2-3 punkty według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego,

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami (R-CHOP oraz CHOP) odnośnie prawdopodobieństwa wystąpienia: odsetka całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR/CRu), odsetka całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR/CRu) u chorych z IPI 0-1 oraz 2-3, całkowitej odpowiedzi na leczenie, niepotwierdzonej całkowitej odpowiedź na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie oraz ryzyka braku odpowiedzi na leczenie w okresie obserwacji 137 tygodni ($p > 0,05$).

3) Stabilizacja choroby (SD)

Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 49. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła stabilizacja choroby w okresie obserwacji wynoszącym 137 tygodni (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
SD	8/99 (8,1%)	4/51 (7,8%)	>0,05	1,03 [0,35; 3,12]	-

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą chemioterapię według schematu R-CHOP a grupą otrzymującą chemioterapię według schematu CHOP w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia stabilizacji choroby w okresie obserwacji wynoszącym 137 tygodni ($p>0,05$).

4) Progresa choroby (PD)

Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 50. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła progresja choroby w okresie obserwacji wynoszącym 137 tygodni (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Grupa R+CHOP n/N (%)	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
PD	8/99 (8,1%)	11/51 (21,6%)	<0,05	0,37 [0,16; 0,86]	8 [4;48]

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B oraz zakażonych wirusem HIV związane jest z istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia progresji choroby.** Parametr NNT wyniósł 8.

5) Nawrót zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych

Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 51. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił nawrót zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w okresie obserwacji wynoszącym 137 tygodni (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Nawrót zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych	3/99 (3,0%*)	2/51 (3,9%*)	>0,05	0,77 [0,16; 3,80]	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą chemioterapię według schematu R-CHOP a grupą otrzymującą chemioterapię według schematu CHOP w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nawrotu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ($p > 0,05$) w okresie obserwacji wynoszącym 137 tygodni.

6) Ryzyko przedwczesnej rezygnacji z udziału w badaniu

Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 52. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwcześnie zrezygnowali z udziału w badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 137 tygodni (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Przedwczesna rezygnacja z udziału w badaniu ogółem	47/99 (47%)	28/51 (55%)	>0,05	0,86 [0,63; 1,21]	-
Przedwczesna rezygnacja z udziału w badaniu z powodu progresji choroby	11/99 (11%)	16/51 (31%)	<0,05	0,35 [0,18; 0,70]	5 [3; 15]
Przedwczesna rezygnacja z udziału w badaniu z powodu zgonu	5/99 (5%)	1/51 (2%)	>0,05	2,58 [0,42; 16,47]	-
Przedwczesna rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu	8/99 (8%)	2/51 (4%)	>0,05	2,06 [0,52; 8,43]	-
Przedwczesna rezygnacja z udziału w badaniu z powodu decyzji lekarza	5/99 (5%)	2/51 (4%)	>0,05	1,29 [0,30; 5,65]	-
Przedwczesna rezygnacja z udziału w badaniu z powodu tzw. <i>lost to follow-up</i>	4/99 (4%)	1/51 (2%)	>0,05	2,06 [0,32; 13,58]	-
Przedwczesna rezygnacja z udziału w badaniu z powodu nie dostosowania się do zaleceń	2/99 (2%)	2/51 (4%)	>0,05	0,52 [0,09; 2,87]	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B oraz zakażonych wirusem HIV związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia przedwczesnej rezygnacji z udziału w badaniu z powodu progresji choroby. Parametr NNT wyniósł 5.

W przypadku pozostałych punktów końcowych (przedwczesna rezygnacja z udziału w badaniu ogółem oraz z powodu: zgonu, wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu, decyzji lekarza, tzw. *lost to follow-up* lub nie dostosowania się do zaleceń) pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$).

7) Ryzyko zgonu

Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 53. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił zgon w okresie obserwacji wynoszącym 137 tygodni (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Zgony ogółem	42/99 (42%)	23/51 (45%)	>0,05	0,94 [0,65; 1,40]	-
Zgony z powodu chłoniaka	14/99 (14%)	15/51 (29%)	>0,05	0,48 [0,26; 0,91]	-
Zgony z powodu progresji zakażenia wirusem HIV	4/99 (4%)	2/51 (4%)	>0,05	1,03 [0,23; 4,73]	-
Zgony z innych powodów	7/99 (7%)	5/51 (10%)	>0,05	0,72 [0,26; 2,08]	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą chemioterapię według schematu R-CHOP a grupą otrzymującą chemioterapię według schematu CHOP w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: zgonu (ogółem) oraz zgonu z powodu: chłoniaka, progresji zakażenia wirusem HIV i z innych przyczyn ($p > 0,05$).

6.1.4.1.2. Inne odnalezione informacje

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

Belada 2007

Obserwacyjne badanie retrospektywne miało na celu porównanie skuteczności stosowania chemioterapii opartej na antracyklinach do skojarzenia tej chemioterapii z rytuksymabem u nowozdiagnozowanych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Zostało przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym (szpital specjalistyczny w Hradec Králové) i objęło pacjentów leczonych między styczniem 2001 a listopadem 2004 roku. Pacjenci z zajęciem centralnego układu nerwowego (ang. *central nervous system occurrences*, CNS) oraz pacjenci, u których stosowano radioterapię zostali wykluczeni. Analizę przeprowadzono w 2006 r., aby dla każdego z chorych okres obserwacji wyniósł co najmniej 12 miesięcy. Uczestnikom podawano różne schematy chemioterapii, przy czym schemat CHOP-21 stosowany był najczęściej [zastosowano go u 69% pacjentów spośród 48 otrzymujących chemioterapię w skojarzeniu z rytuksymabem, i u 81% pacjentów spośród 37 otrzymujących samą chemioterapię, czyli u 63 z 85 uczestników badania (74%)]. Dla średniego okresu obserwacji wynoszącego 31 miesięcy (zakres 10-54

miesiące), całkowitą odpowiedź na leczenie (CR + CRu) stwierdzono u 93% chorych leczonych rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią, a w grupie poddanej samej chemioterapii u 73% badanych, $p=0,02$). Analiza wieloczynnikowa potwierdziła, że stosowanie rytuksymabu znacznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Odsetek nawrotów lub progresji choroby był znacznie niższy w grupie leczonej rytuksymabem (12% vs 38%, $p=0,01$). Średni czas do progresji choroby wyniósł 10,5 miesiąca dla wszystkich pacjentów (zakres 6-28 miesięcy). Odnośnie wpływu na przeżycie, dodanie rytuksymabu do chemioterapii znacznie wydłużyło przeżycie wolne od progresji choroby (mediana nie osiągnięto vs 26,1 miesiąca, $p=0,04$). Udało się również wykazać trend w kierunku wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie poddanej immunochemioterapii, różnica nie osiągnęła jednak poziomu istotności statystycznej.

6.1.4.2. Bezpieczeństwo

6.1.4.2.1. Informacje z raportu

Badania pierwotne

Badanie podstawowe - GELA

1) Ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia

Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 54. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Okres obserwacji	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Gorączka	2 lata	129*/202 (64%)	116*/197 (59%)	>0,05	1,08 [0,93; 1,27]	-
Infekcje	2 lata	131*/202 (65%)	128*/197 (65%)	>0,05	1,00 [0,86; 1,15]	-
	5 lat	12/202 (5,9%*)	6/197 (3%*)	>0,05	1,95 [0,77; 4,94]	-
Zapalenie błony śluzowej	2 lata	55*/202 (27%)	61*/197 (31%)	>0,05	0,88 [0,65; 1,19]	-
Toksyczność wątrobowa	2 lata	93*/202 (46%)	90*/197 (46%)	>0,05	1,01 [0,81; 1,25]	-
Kardiotoksyczność	2 lata	95*/202 (47%)	69*/197 (35%)	<0,05	1,34 [1,06; 1,71]	9 [5; 43]
Toksyczność neurologiczna	2 lata	103*/202 (51%)	106*/197 (54%)	>0,05	0,95 [0,79; 1,14]	-
Toksyczność nefrologiczna	2 lata	22*/202 (11%)	28*/197 (14%)	>0,05	0,77 [0,46; 1,28]	-
Toksyczność płucna	2 lata	67*/202 (33%)	59*/197 (30%)	>0,05	1,11 [0,83; 1,48]	-
Nudności/wymioty	2 lata	85*/202 (42%)	95*/197 (48%)	>0,05	0,87 [0,70; 1,08]	-

Zaparcia	2 lata	77*/202 (38%)	81*/197 (41%)	>0,05	0,93 [0,73; 1,18]	-
Łysienie	2 lata	196*/202 (97%)	191*/197 (97%)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]	-
Inne zdarzenia niepożądane	2 lata	170*/202 (84%)	158*/197 (80%)	>0,05	1,05 [0,96; 1,15]	-
Półpasiec	2 lata	9/202 (4%*)	2/197 (1%)	<0,05	4,39 [1,09; 17,88]	30 [14; 372]

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa dotycząca zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień ich nasilenia wykazała, że **podanie rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią według schematu CHOP w porównaniu do samej chemioterapii według schematu CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B związane jest z istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem wystąpienia:**

- kardiotoksyczności w okresie obserwacji 2 lata; parametr NNH wyniósł 9.
- półpaśca w okresie obserwacji 2 lata; parametr NNH wyniósł 30.

W przypadku pozostałych punktów końcowych (gorączka, infekcje, zapalenie błony śluzowej, toksyczność wątrobowa, toksyczność neurologiczna, toksyczność dotycząca nerek, toksyczność płucna, nudności/wymioty, zaparcia, łysienie i inne dla okresu obserwacji 2 lata [11], infekcje dla okresu obserwacji 5 lat [12]) pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05).

2) Ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia w 2-letnim okresie obserwacji

Wyniki przedstawia tabela poniżej [11].

Tab. 55. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane w 3/4 stopniu nasilenia (analiza ITT)

Analizowany punkt końcowy	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RR/Peto OR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Anemia	28*/202 (14%)	37*/197 (19%)	>0,05	RR=0,74 [0,47; 1,15]	-
Infekcje	24*/202 (12%)	39*/197 (20%)	<0,05	RR=0,60 [0,38; 0,95]	NNT=13 [7; 132]
Kardiotoksyczność	16*/202 (8%)	16*/197 (8%)	>0,05	RR= 0,98 [0,51; 1,87]	-
Gorączka	4*/202 (2%)	10*/197 (5%)	>0,05	RR= 0,39 [0,13; 1,15]	-
Zapalenie błony śluzowej	6*/202 (3%)	4*/197 (2%)	>0,05	RR= 1,46 [0,45; 4,77]	-
Toksyczność wątrobowa	6*/202 (3%)	10*/197 (5%)	>0,05	RR= 0,59 [0,22; 1,52]	-

Uszkodzenie lub nieprawidłowe funkcjonowanie lewej komory serca	18/202 (8,9%*)	19/197 (9,6%*)	>0,05	RR=0,92 [0,50; 1,69]	-
Toksyczność neurologiczna	10*/202 (5%)	18*/197 (9%)	>0,05	RR=0,54 [0,26; 1,12]	-
Toksyczność nefrologiczna	2*/202 (1%)	4*/197 (2%)	>0,05	RR=0,49 [0,11; 2,25]	-
Toksyczność płucna	16*/202 (8%)	22*/197 (11%)	>0,05	RR=0,71 [0,39; 1,30]	-
Nudności/wymioty	8*/202 (4%)	16*/197 (8%)	>0,05	RR=0,49 [0,22; 1,09]	-
Zaparcia	4*/202 (2%)	10*/197 (5%)	>0,05	RR=0,39 [0,13; 1,15]	-
Łysienie	79*/202 (39%)	89*/197 (45%)	>0,05	RR=0,87 [0,69; 1,09]	-
Inne działania niepożądane	40*/202 (20%)	49*/197 (25%)	>0,05	RR=0,80 [0,55; 1,15]	-
Zdarzenia niepożądane związane z wlewem[^]	19/202 (9%)	0/197 (0%)	<0,05	Peto OR=7,92 [3,15; 19,87]	NNH=11 [8; 17]

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

[^] objawy ustępowały, gdy wlew był podawany wolniej lub został zakończony; żaden z chorych nie zmarł z powodu tego zdarzenia niepożądanego; najczęściej obserwowano zdarzenia niepożądane w obrębie układu oddechowego (z lub bez skurczu oskrzeli), dreszcze, gorączka, niedociśnienie.

Przeprowadzona na podstawie wyników analiza profilu bezpieczeństwa dotycząca zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia wykazała, że **podanie R+CHOP w porównaniu do samej chemioterapii CHOP u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B związane jest z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem w okresie obserwacji 2 lata**; parametr NNH wyniósł 11. W grupie CHOP natomiast było statystycznie więcej infekcji (NNT=13).

W przypadku pozostałych punktów końcowych (gorączka, zapalenie błony śluzowej, toksyczność wątrobowa, uszkodzenie lub nieprawidłowe funkcjonowanie lewej komory serca, toksyczność neurologiczna, toksyczność dotycząca nerek, toksyczność płucna, nudności/wymioty, zaparcia, łysienie i inne działania niepożądane dla okresu obserwacji 2 lata) pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) [11].

3) Ryzyko zgonu z powodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych w okresie 10 lat obserwacji

Wyniki przedstawia tabela poniżej [16].

Tab. 56. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne rodzaje zgonów związanych z działaniami niepożądanymi (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Zgon z powodu działań niepożądanych	26*/202 (13%)	22*/197 (11%)	>0,05	1,15 [0,68; 1,95]	-
Zgon z powodu infekcji	4*/202 (2%)	4*/197 (2%)	>0,05	0,98 [0,27; 3,52]	-
Zgon z powodu kardi toksyczności	16/202 (7,9%*)	10/197 (5%*)	>0,05	1,56 [0,74; 3,30]	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

W przypadku wszystkich punktów końcowych (zgon z powodu: zdarzeń niepożądanych, infekcji, kardi toksyczności dla okresu obserwacji 10 lat) pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$).

Badania dodatkowe

a) Badanie ECOG

1) Ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia w okresie 3,5 roku obserwacji

Wyniki przedstawia tabela poniżej[1].

Tab. 57. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane w 3/4 stopniu nasilenia (analiza ITT)

Analizowany punkt końcowy	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RR/Peto OR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Anemia	45*/267 (17%)	45*/279 (16%)	>0,05	RR=1,04 [0,72; 1,52]	-
Infekcje	45*/267 (17%)	45*/279 (16%)	>0,05	RR= 1,04 [0,72; 1,52]	-
Kardiotoksyczność	24*/267 (9%)	25*/279 (9%)	>0,05	RR=1,00 [0,59; 1,70]	-
Neutropenia	208*/267 (78%)	218*/279 (78%)	>0,05	RR=1,00 [0,91; 1,09]	-
Trombocyto-penia	37*/267 (14%)	28*/279 (10%)	>0,05	RR=1,38 [0,87; 2,18]	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w występowaniu anemii, infekcji, kardiotoxyczności, neutropenii i trombocytopenii w okresie 3,5 roku obserwacji.

2) Ryzyko zgonu z powodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych w okresie 3,5 roku obserwacji

Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tab. 58. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne rodzaje zgonów związanych z zdarzeniami niepożądanymi (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	14/267 (5,2%*)	13/279 (4,7%*)	>0,05	1,13 [0,55; 2,31]	-
Zgon z powodu infekcji	8/267 (3%*)	7/279 (2,5%*)	>0,05	1,19 [0,46; 3,13]	-
Zgon z powodu kardiotoxyczności	5/267 (1,9%*)	5/279 (1,8%*)	>0,05	1,04 [0,33; 3,34]	-
Zgon z powodu toksyczności płucnej	1/267 (0,37%*)	1/279 (0,36%*)	>0,05	1,04 [0,11; 9,98]	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

W przypadku wszystkich punktów końcowych (zgon z powodu: zdarzeń niepożądanych, infekcji, kardiotoxyczności oraz toksyczności płucnej dla okresu obserwacji 3,5 roku) pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$).

Metaanaliza badania GELA i ECOG w zakresie bezpieczeństwa

Autorzy dostarczonego do AOTM raportu poddali metaanalizie trzy następujące parametry opisane w badaniu GELA i ECOG dla odpowiednio 2- i 3,5 letniego okresu obserwacji:

- ryzyko wystąpienia anemii w 3/4 stopniu nasilenia;
- ryzyko wystąpienia infekcji w 3/4 stopniu nasilenia;
- ryzyko wystąpienia kardiotoxyczności w 3/4 stopniu nasilenia.

W metaanalizie tej nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami (R-CHOP i CHOP).

b) Badanie Trial 010

1) Ryzyko przedwczesnej rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 137 tygodni

Wyniki przedstawia tabela poniżej [29].

Tab. 59. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwcześnie zrezygnowali z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 137 tygodni (analiza ITT).

Analizowany punkt końcowy	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
---------------------------	---------------------------	-------------------------	------------	-----------------	----------------------

Przedwczesna rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych	12/99 (12%)	4/51 (8%)	>0,05	1,55 [0,56; 4,41]	-
-----------------------------------------------------------------------------------------------	-------------	-----------	-------	----------------------	---

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą chemioterapię według schematu R-CHOP a grupą otrzymującą chemioterapię według schematu CHOP w odniesieniu do ryzyka wystąpienia przedwczesnej rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych ($p>0,05$).

2) Ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia w okresie obserwacji wynoszącym 137 tygodni

Wyniki przedstawia tabela poniżej [29].

Tab. 60. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w 3/4 stopniu nasilenia w okresie obserwacji wynoszącym 137 tygodni (analiza ITT)

Analizowany punkt końcowy	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RR/Peto OR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
3/4 stopień nasilenia					
Bezwzględna liczba neutrofilii <500/mm ³ na pacjenta	61/99 (62%)	25/51 (48%)	>0,05	RR=1,26 [0,93; 1,77]	-
Bezwzględna liczba neutrofilii <500/mm ³ na cykl	96/99 (21%)	39/51 (17%)	<0,05	RR=1,27 [1,12; 1,54]	5 [3;11]
Gorączka w przebiegu neutropenii	31/99 (31%)	12/51 (24%)	>0,05	RR=1,33 [0,77; 2,39]	-
Wzrost poziomu ALPo	10/99 (10%)	0/51 (0%)	<0,05	Peto OR=5,02 [1,30; 19,34]	10 [6; 36]
Wzrost poziomu AST	11/99 (11%)	3/51 (6%)	>0,05	RR=1,89 [0,60; 6,14]	-
Wzrost poziomu ALT	1/99 (1%)	3/51 (6%)	>0,05	RR=0,17 [0,02; 1,17]	-
Działania niepożądane związane z iniekcją	2 /99 (2%)	0 (0%)	>0,05	Peto OR= 4,60 [0,24; 86,57]	-
4. stopień nasilenia					
Trombocytopenia	3/99 (3%)	4/51 (8%)	>0,05	RR=0,39 [0,10; 1,50]	-
Anemia	8/99 (8%)	3/51 (6%)	>0,05	RR=1,37 [0,42; 4,66]	-

ALPo - fosfataza zasadowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; ALT - aminotransferaza alaninowa, *obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona na podstawie wyników badania analiza wykazała, że **podanie rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią według schematu CHOP w porównaniu do samej chemioterapii według schematu CHOP w subpopulacji chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B oraz zakażonych wirusem HIV związane jest z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia:**

- **obniżenia bezwzględnej liczba neutrofilii $<500/\text{mm}^3$ na cykl;** parametr NNH wyniósł 5,
- **wzrostu poziomu ALPo;** parametr NNH wyniósł 10

W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane w 3/4 stopniu nasilenia: obniżenie bezwzględnej liczby neutrofilii $<500/\text{mm}^3$ na pacjenta, gorączka w przebiegu neutropenii, wzrost poziomu AST, wzrost poziomu ALT, zdarzenia niepożądane związane z iniekcją; zdarzenia niepożądane w 4. stopniu nasilenia: anemia, trombocytopenia) pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$).

3) Ryzyko wystąpienia zgonu z powodu infekcji w okresie obserwacji wynoszącym 137 tygodni

Wyniki przedstawia tabela poniżej [29].

Tab. 61. Liczba i odsetek chorych, u którzy wystąpił zgon z powodu infekcji w okresie obserwacji wynoszącym 137 tygodni (analiza ITT)

Analizowany punkt końcowy	Grupa R+CHOP [n/N (%)]	Grupa CHOP [n/N (%)]	Wartość p*	RR/Peto OR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Zgon z powodu infekcji niezwiązanych z zastosowanym leczeniem	2/99 (2%)	0/51 (0%)	$>0,05$	Peto OR=4,60 [0,24; 86,57]	-
Zgon z powodu infekcji związanych z zastosowanym leczeniem	13/99 (14%)	1/51 (2%)	$<0,05$	RR=6,70 [1,19; 39,60]	9 [6; 56]
Zgon z powodu infekcji związanych z zastosowanym leczeniem u chorych z wykluczeniem tych, u których poziom CD4 był $<50 \text{ mm}^3$	5/77 (6,5%)	1/40 (2,5%)	$>0,05$	RR=2,60 [0,43; 16,57]	-

*obliczono na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

Przeprowadzona na podstawie wyników badania analiza wykazała, że **podanie rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią według schematu CHOP w porównaniu do samej chemioterapii według schematu CHOP w subpopulacji chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B oraz zakażonych wirusem HIV związane jest z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu infekcji związanych z zastosowanym leczeniem ($p<0,05$).** Parametr NNH wyniósł 9.

W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa (zgon z powodu: infekcji niezwiązanych z zastosowanym leczeniem, infekcji związanych z zastosowanym leczeniem u chorych z wykluczeniem tych, u których poziom CD4 był $<50 \text{ mm}^3$) pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano statystycznie istotnych różnic ($p>0,05$).

6.1.4.3. Bezpieczeństwo i skuteczność – inne informacje odnalezione przez podmiot

Badania o niższej wiarygodności

Autorzy dostarczonego do AOTM raportu w wyniku wyszukiwania dowodów naukowych zidentyfikowali 30 badań o niższej wiarygodności [30]-[61]. Spośród nich 1 opisane w referencji [30] było badaniem nierandomizowanym, 12 opisanych w referencjach [31]-[42] było badaniami retrospektywnymi, 15 badań opisanych w referencjach [43]- [59] było badaniami bez grupy kontrolnej oraz 2 badania [60], [61] stanowiły opisy przypadków.

Podsumowując kluczowe informacje wynikające z przeanalizowanych badań można stwierdzić, że ich analiza wykazała korzystny wpływ dodania rytuksymabu do chemioterapii w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

W omawianych badaniach rytuksymab podawany był na ogół w zarejestrowanej w tym wskazaniu dawce 375 mg/m², najczęściej przez 6-8 kolejnych cykli. Podanie rytuksymabu z chemioterapią według schematu CHOP wiąże się z uzyskaniem korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie) i wydłuża medianę czasu przeżycia: całkowitego, wolnego od wystąpienia zdarzeń klinicznych i wolnego od progresji choroby. Ponadto, stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP nie powoduje występowania ciężkich działań niepożądanych i rzadko związane jest ze zgonem. Większość występujących działań niepożądanych (infekcje, neutropenia, gorączka, leukopenia, trombocytopenia i inne) cechuje niewielki lub umiarkowany stopień nasilenia i są to działania, które szybko ustępują bez konieczności zastosowania dodatkowego leczenia [46], [48]-[49].

Lepsze wyniki leczenia rytuksymabem w połączeniu ze standardową chemioterapią według schematu CHOP w analizowanych badaniach uzyskano w przypadku chorych na chłoniaka z komórek B z ośrodków rozmnażania (GCB) niż u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B nie pochodzących z ośrodków rozmnażania (non-GCB) [36], [42] oraz u chorych z niższym ryzykiem według Międzynarodowego Indeksu Progностycznego [39], [42].

Ponadto, lepsze wyniki leczenia chemioterapią według schematu R-CHOP uzyskuje się zarówno w porównaniu do zastosowania standardowej chemioterapii według schematu CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon), jak i w porównaniu do chemioterapii według schematów COPA (cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon + doksorubicyna) oraz ACOP (doksorubicyna + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon) [40].

Dodatkowo, rytuksymab podawany w terapii skojarzonej z chemioterapią według schematu CHOP wykazuje skuteczność w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B w subpopulacjach chorych zakażonych wirusem HIV, przyczyniając się do całkowitej odpowiedzi na leczenie u 69% chorych i 3-letniego przeżycia u 56% pacjentów [55]. Rytuksymab w połączeniu z chemioterapią według schematu CHOP w porównaniu do samej chemioterapii według schematu CHOP zwiększa prawdopodobieństwo całkowitej odpowiedzi na leczenie również u chorych zakażonych wirusem Epsteina-Barr [61].

Podsumowując, na podstawie badań o niższej wiarygodności [30]-[61] wykazano, że rytuksymab jest skuteczny i dobrze tolerowany przez chorych na różne typy chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, w różnym wieku i z różnym stanem zdrowia.

Źródło: [30]-[61]

Opracowania wtórne

Autorzy dostarczonego do AOTM raportu w wyniku wyszukiwania dowodów naukowych zidentyfikowali 9 opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu

w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B [62]-[70].

Podsumowując kluczowe informacje wynikające z przeanalizowanych można stwierdzić, że rytuksymab podawany w zarejestrowanej dawce 375 mg/m² w terapii skojarzonej z chemioterapią według schematu CHOP (cyklofosamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon) jest skuteczny w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20. Wykazano, że podanie chemioterapii według schematu R-CHOP związane jest wystąpieniem wysokiego całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie i odsetka chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie. Ponadto rytuksymab podawany w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP zmniejsza prawdopodobieństwo progresji lub nawrotu choroby.

W uwzględnionych opracowaniach wtórnych wykazano skuteczność rytuksymabu stosowanego w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z ośrodków rozmnażania i nie pochodzących z ośrodków rozmnażania oraz w porównaniu do różnych schematów chemioterapii: CHOP, CHOEP, MACOP-B, PMitCEBO, TCOP, EPOCH. Rytuksymab wykazuje także skuteczność w leczeniu chorych na inne chłoniaki nieziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową.

Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie po podaniu rytuksymabu w terapii skojarzonej z chemioterapią według schematu CHOP oscylował na poziomie około 80% i był średnio o kilkanaście procent wyższy niż w grupie chorych leczonych standardową chemioterapią według schematu CHOP. Mediany czasu przeżycia wolnego od objawów choroby i czasu przeżycia całkowitego były istotnie dłuższe u chorych leczonych z zastosowaniem rytuksymabu i chemioterapii według schematu CHOP niż w przypadku chorych leczonych jedynie chemioterapią według schematu CHOP lub CHOP-like.

Działania niepożądane towarzyszące leczeniu chemioterapią według schematu R-CHOP występują rzadko, mają charakter łagodny i przy właściwej opiece nie zagrażają życiu pacjenta. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w momencie wlewu jest wyższe u chorych leczonych rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP niż u chorych stosujących jedynie chemioterapię według schematu CHOP. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: hematologiczne działania niepożądane (leukocytopenia, trombocytopenia, granulocytopenia, anemia), infekcje oraz gorączka i dreszcze.

W porównaniu do standardowej chemioterapii według schematu CHOP, leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP lub CHOP-like redukuje liczbę działań niepożądanych o charakterze hematologicznym: ciężkiej neutropenii i infekcji. Ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa rytuksymab może być stosowany u osób starszych oraz w złym stanie ogólnym. Autorzy podkreślają korzystny profil bezpieczeństwa leku zarówno stosowanego w monoterapii, jak i terapii skojarzonej oraz możliwość łatwego podawania w skojarzeniu z lekami cytotoksycznymi.

Podsumowując, na podstawie opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych, metaanaliz) uwzględnionych w niniejszej analizie wykazano, że rytuksymab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP jest skuteczny w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek i cechuje go korzystny profil bezpieczeństwa.

Źródło: [62]-[70]

6.1.4.3.1. *Inne odnalezione informacje*

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

Badania pierwotne

Belada 2007

W badaniu (opisanym w punkcie 6.1.4.1.2. powyżej) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w toksyczności pomiędzy chemio- a immunochemioterapią. Większość zaobserwowanych skutków ubocznych dotyczyła pacjentów leczonych schematem MegaCHOP/ESAP (zawierającym zwiększone dawki

cyklofosfamidu i doksorubicyny, ESAP – etopozyd, cisplatyna, cytarabina i metyloprednizolon) z lub bez rytuksymabu wraz z przeszczepem autologicznych komórek krwiotwórczych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były neutropenia, trombocytopenia, zapalenie płuc, sepsa neutropeniczna oraz nudności.

Źródło: [71]

Feugier 2004

W opracowaniu przeanalizowano wyniki badania GELA pod kątem wpływu rytuksymabu na ryzyko wystąpienia zajęcia centralnego układu nerwowego [*central nervous system occurences* (CNS)] przez proces nowotworowy. Zgodnie z protokołem badania wszyscy pacjenci zostali na wstępie zdiagnozowani w zakresie występowania zajęcia CNS i w razie jego stwierdzenia wykluczeni z uczestnictwa (jednocześnie nie da się wykluczyć, że u części pacjentów zajęcie CNS występowało, tyle że bezobjawowo - tym niemniej przeprowadzenie randomizacji powinno zapewnić równe rozłożenie takich chorych w porównywanych grupach). W czasie 24-miesięcznego okresu obserwacji, zajęcie CNS stwierdzono u 20 z 399 uczestników badania: 12 przypadków zdiagnozowano w trakcie leczenia, 4 po uzyskaniu częściowej odpowiedzi na leczenie oraz 4 po uzyskaniu odpowiedzi całkowitej. Z zastosowaniem regresji logicznej oceniono czy zastosowany schemat leczenia – CHOP vs R-CHOP – rzutował w istotny sposób na wystąpienie zajęcia CNS i stwierdzono brak takiej zależności. Można więc uznać, że rytuksymab nie ma wpływu na zajęcie CNS procesem nowotworowym.

Źródło: [72]

Lai 2009

Badanie miało na celu analizę częstości występowania, znaczenia klinicznego oraz czynników prognostycznych dla wystąpienia opóźnionej neutropenii - LON (ang. *late-onset neutropenia*) u chorych z DLBCL w stadium całkowitej remisji (CR) po leczeniu schematem R-CHOP (mediana ilości podań rytuksymabu w terapii indukcyjnej wyniosła 6; zakres 1 – 8).

Wśród 121 ocenianych pacjentów mediana czasu obserwacji wyniosła 883 dni (zakres 265 – 1762 dni). 13,2% (16) pacjentów rozwinęło LON stopnia 3 i 4. Mediana czasu do nadiru (najniższego poziomu) neutrofilów wyniosła 129 dni (zakres 39 – 277dni). Odnotowano, że u 6 pacjentów z zajęciem szpikiem kostnym nie doszło do rozwoju LON. Nie udało się wyróżnić czynników prognostycznych dla rozwoju schorzenia.

Źródło: [75]

Yamamoto 2010

Retrospektywnej analizie poddano 375 pacjentów, u których został zdiagnozowany chłoniak rozlany z dużych komórek B w latach 1996 do 2006 celem oceny interakcji między zastosowanym schematem leczenia a ryzykiem wystąpienia zajęcia CNS procesem nowotworowym. Pacjenci, u których pierwotnie stwierdzono zajęcie CNS lub którzy poddani zostali profilaktyce przeciw zajęciami CNS zostali wykluczeni. Wszyscy pacjenci otrzymali leczenie CHOP (n=172) lub R-CHOP (n=203). W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że rytuksymab nie miał wpływu na wystąpienie zajęcia CNS procesem nowotworowym.

Źródło: [79]

Villa 2010

Pacjenci ze stwierdzonym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B lub pierwotnym chłoniakiem śródpiersia zdiagnozowani pomiędzy 1999 a 2005 rokiem, zostali wyselekcjonowani z bazy *the British Columbia Cancer Agency Lymphoid Cancer Database* i poddani retrospektywnej analizie pod kątem wystąpienia zajęcia CNS procesem nowotworowym. Włączono pacjentów ≥ 16 rż, z chorobą zaawansowaną (III/IV stopień zaawansowania lub stopień I/II przy występowaniu objawów B wg klasyfikacji z Ann Arbor oraz/lub masa guza ≥ 10 cm), a w przypadku zajęcia jąder, bez względu na stadium choroby. Pacjenci zarażeni wirusem HIV oraz z zdiagnozowanym zajęciem CNS zostali wykluczeni. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do zdiagnozowania zajęcia CNS. Spośród 435 zakwalifikowanych pacjentów

126 było leczonych CHOP, a 309 R-CHOP. Dla średniego okresu obserwacji wynoszącego 5,7 lat, wśród chorych włączonych do badania stwierdzono 31 przypadków zajęcia CNS (7,1%). Czas do wystąpienia zajęcia CNS był porównywalny w obu badanych grupach (8,1 miesiąca dla CHOP oraz 6,7 miesięcy dla R-CHOP). Zaobserwowano trend w kierunku redukcji ryzyka wystąpienia zajęcia CNS w grupie leczonej R-CHOP w porównaniu z CHOP – 3-letnie ryzyko wystąpienia zajęcia CNS wynosiło 6,4% w grupie leczonej R-CHOP w porównaniu z 9,7% w grupie CHOP ($p=0,085$ – **wynik nieistotny statystycznie**). Również analiza wieloczynnikowa wykazała protekcyjny wpływ rytuksymabu na występowanie zajęcia CNS. Efekt pozytywny był szczególnie widoczny, gdy rozważano podgrupę pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie (3-letni czas do wystąpienia zajęcia CNS osiągnęło 2,2% pacjentów w grupie R-CHOP w porównaniu z 5,8% w grupie CHOP, $p=0,009$ – **wynik istotny statystycznie**).

Źródło: [78]

Tai 2011

Badanie retrospektywne mające na celu ustalenie czynników rokowniczych oraz wpływu rytuksymabu na nawrót w postaci zajęcia CNS w przypadku leczenia schematem zawierającym rytuksymab (R-CHOP) w porównaniu z terapią bez rytuksymabu (CHOP). W badaniu oceniano również skuteczność profilaktyki tego schorzenia – profilaktyka dooponowa (ang. *intrathecal prophylaxis*). Uwzględniono pacjentów z DLBCL, bez zajęcia CNS w momencie rozpoznania. Po zakończonej terapii indukcyjnej pacjentów badano co 3-4 miesiące w pierwszych 3 latach, w 4 i 5 roku badania wykonywano w odstępach 6-cio miesięcznych, następnie pacjentów obserwowano co rok, do 10-cio letniego *follow-up*'u. 499 pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jeden cykl R-CHOP/CHOP zostało włączonych do badania. Wykluczono pacjentów, którzy nie zostali wyleczeni (ang. *non-curative treatment*) lub zmarli niedługo po zakończeniu badania (nie podano w jakim okresie). Z 364 żyjących pacjentów, 40 zostało utraconych w czasie trwania obserwacji (publikacja nie opisuje w jaki sposób). W ocenianej grupie 179 pacjentów otrzymało schemat leczenia CHOP (36%) a 320 R-CHOP (64%) (publikacja nie podaje, w jaki sposób pacjenci byli przyporządkowywani do poszczególnych grup). Charakterystyka kliniczna pacjentów z poszczególnych ramion badania nie różniła się znacznie poza nasileniem objawów chłoniaka (ang. *B symptoms*) (CHOP - 34%; R-CHOP - 23%) oraz poziomem CR (CHOP - 71%; R-CHOP - 81%).

Mediana czasu obserwacji dla pacjentów ze schematem CHOP wyniosła 5,45 roku, dla schematu R-CHOP 2,7 roku. Skumulowana częstość nawrotów z zajęciem CNS w okresie 2 lat wyniosła odpowiednio dla schematu CHOP 5,1% (95% CI: 2,6 – 9,9), natomiast dla schematu R-CHOP 6% (95% CI: 3,8 – 9,4). Wykazano, że zastosowanie terapii profilaktycznej, w postaci dooponowego podania metotreksatu, nie przynosi dodatkowych korzyści dla pacjenta, w postaci okresu wolnego od nawrotu ($p=0,981$). Dla pacjentów, którzy wykazali nawrót choroby w CNS (30 pacjentów), mediana czasu do nawrotu wyniosła 1,08 roku, natomiast mediana czasu do nawrotu poza CNS (dla 76 pacjentów) wyniosła 1,38 roku ($p=0,359$). Zidentyfikowano kilka czynników prognostycznych wpływających na ryzyko nawrotu w CNS, na podstawie modelu regresji Cox'a, wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tab. 62. Czynniki wpływające na nawrót w obrębie CNS

Czynnik rokowniczy	HR (95% CI)	p-value
Wszyscy pacjenci objęci badaniem		
ECOG performance status > 1	2,01 (1,29 – 3,14)	0,002
Zajęcie jąder	6,67 (1,62 – 27,53)	0,009
Zajęcie nerek	20,14 (5,23 – 77,46)	0,000
Zajęcie piersi	6,14 (1,61 – 23,37)	0,008
Brak CR	2,39 (1,03 – 5,51)	0,042
Pacjenci ze schematem R-CHOP		
ECOG performance status > 1	1,9 (1,11 – 3,27)	0,02

Zajęcie nerek	10,42 (2,36 – 46,04)	0,002
Brak CR	3,29 (1,23 – 8,82)	0,018

Źródło: [77]

Niitsu 2010

Prospektywne badanie jednoramienne miało na celu zbadanie związku pomiędzy stosowaniem chemioterapii skojarzonej z rytuksymabem a reaktywacją HBV u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym z dużych komórek B. Pacjenci HBsAg-negatywni z nowozdiagnozowanym DLBCL pomiędzy październikiem 2006 a październikiem 2009 r. w jednym z japońskich szpitali uniwersyteckich zostali włączeni do badania. Spośród 314 uczestników, 51 (16,2%) było nosicielami HBV. Reaktywacja HBV wystąpiła podczas i po zakończeniu chemioterapii z rytuksymabem u 6 pacjentów (12%): u dwóch pacjentów reaktywacja nastąpiła po odpowiednio 3 i 7 cyklach R-CHOP, podczas gdy u 4 pacjentów po zakończeniu terapii przy średnim interwale wynoszącym 90 dni (zakres, 20-143 dni). Wszyscy pacjenci, u których nastąpiła reaktywacja HBV byli ant-HBc-pozytywni, a 3 także anti-HBs-pozytywni. Kontynuacja immunochemioterapii u pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja HBV była możliwa po zastosowaniu entecaviru.

Źródło: [76]

Opracowania wtórne

Kelesidis 2011

Przegląd systematyczny opisujący przypadki występowania infekcji związanych z podawaniem rytuksymabu w różnych wskazaniach. Przeszukano anglojęzyczną literaturę medyczną do sierpnia 2009 r. w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane. Brano pod uwagę dowody pochodzące z metaanaliz, badań retrospektywnych i randomizowanych badań klinicznych, uwzględniono również dane pochodzące z serii przypadków i pojedynczych przypadków. Wykonano oddzielne analizy dla chorych z nowotworami pochodzącymi z układu krwionośnego, pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi oraz dla pacjentów po przeszczepach. W odniesieniu do wskazania rozpatrywanego w niniejszym raporcie wyniki zostały przedstawione wspólnie dla wszystkich nowotworów wywodzących się z układu krwionośnego.

W niedawnym przeglądzie systematycznym uwzględniającym pacjentów z chłoniakiem grudkowym (Aksoy *et al.* 2009) stwierdzono istotnie podwyższone ilości zakażeń (8,1% vs 3,9%) i neutropenii (13,4% vs 6,3%) u pacjentów, którzy otrzymali terapię zawierającą rytuksymab, w porównaniu z grupą bez rytuksymabu. W podobnej metaanalizie (Vidal 2009) randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (RCT), pacjenci z chłoniakiem grudkowym, którzy przeszli leczenie podtrzymujące rytuksymabem wykazywali więcej zdarzeń związanych z infekcją w porównaniu z grupą obserwacyjną (bez podtrzymania) - ryzyko względne (RR) 1,99; 95% CI: 1.21-3.27. Efekt ten był bardziej wyraźny, gdy analizowano tylko przypadki stopnia 3 lub 4 - RR 2,90; 95% CI: 1.24-6.76). Odnosnie innych nowotworów odnaleziono siedem badań klinicznych analizujących wpływ dodania rytuksymabu do chemioterapii. W sześciu badaniach porównujących stosowanie rytuksymabu z CHOP (R-CHOP) w porównaniu z CHOP w monoterapii (wykluczono pacjentów seropozytywnych względem HIV-1), częstość zakażeń była większa w jednym z badań (Habermann 2006), porównywalna w trzech badaniach (Pfreundschuh 2006; Hiddemann 2005; Lenz 2005) oraz w jednym badaniu mniejsza (Coiffier 2002). Jednoprocentowy wzrost śmiertelności związanej z infekcją stwierdzono w jednym badaniu (Feugier 2005).

W przypadku pacjentów z wirusem HIV leczonych R-CHOP w porównaniu z CHOP, zauważono 12% wzrost występowania oportunistycznych infekcji i śmierci związanej z infekcją (Kaplan 2005). Dlatego wydaje się, że seropozytywność względem HIV wpływa na częstość występowania powikłań infekcyjnych u takich pacjentów. Jeśli chodzi o połączenie rytuksymabu ze schematami terapii odmiennymi od CHOP nie odnotowano istotnej różnicy w ilościach infekcji, w porównaniu do standardowego schematu (Forstpointner 2004, Marcus 2005, Herold 2003 – badania nad chłoniakami grudkowymi). Tym niemniej jednak, efekty

zależą od substancji podawanej jednocześnie z rytuksymabem. Na przykład kombinowany schemat z fludarabiną może znacząco zwiększać ryzyko zakażeń oportunistycznych zarówno w fazie indukcji, jak i podtrzymania (jest to związane z wysokim obniżeniem ilości komórek T) (*Forstpointner* 2004; *Del Poeta* 2008; *Morrison* 2001; *Byrd* 1999).

Rytuksymab znacznie zwiększa ryzyko infekcji (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych, pasożytniczych), neutropenii oraz reaktywacji wirusa HBV i HCV u chorych na chłoniaka lub inny nowotwór wywodzący się z układu krwionośnego, a ryzyko to zależy od jednocześnie podawanej substancji.

Źródło: [74]

Lanini 2011 – metaanaliza (opracowanie wyszukane przez podmiot, ale poniżej opisane szczegółowo)

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

Dodanie rytuksymabu do chemioterapii według schematu CHOP nie wpłynęło na zwiększenie ryzyka wystąpienia ciężkich infekcji (RR=1,00; CI 95% 0,87 – 1,14, p=0,943), nie zwiększyło ryzyka wystąpienia zgonu jako konsekwencji infekcji (RR=1,60; CI 95% 0,68 – 3,75, p=0,279) oraz nie wpłynęło na częstość występowania neutropenii z gorączką (RR=1,14; CI 95% 0,8 – 1,63, p=0,478). Odpowiedź na leczenie (ORR) była wyższa w grupie leczonej terapią skojarzoną rytuksymab + chemioterapia według schematu CHOP niż w przypadku leczenia samą chemioterapią według schematu CHOP (RR=1,12; CI 95% 1,09 – 1,15, p<0,001). Podawanie chemioterapii według schematu R-CHOP zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkiej leukopenii (RR=1,24; CI 95% 1,02 – 1,12, p<0,001) i granulocytopenii (RR=1,07; CI 95% 1,02 – 1,12, p=0,008).

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

Źródło:[70]

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 naczyń ruchomych. 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.

Źródło: AW-10

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 do 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.

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

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

Źródło: AW-14

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 rituksymab w innych niż RZS wskazaniach donosiła FDA już w 2006 roku.

- **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-16

6.1.4.4. Jakość życia

6.1.4.4.1. Inne odnalezione informacje

Poniżej przedstawia się dodatkowe informacje odnośnie jakości życia pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B leczonych chemioterapią w skojarzeniu z rituksymabem odnalezione przez analityków AOTM.

Hamilton 2011

Publikacja przywołuje wyniki badania jakości życia przeprowadzone wśród pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B leczonych intensywną immunochemioterapią. W badaniu posłużono się zwalidowanym, złożonym z 30 pytań kwestionariuszem przeznaczonym do badania jakości życia u pacjentów cierpiących na nowotwory: *the European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ30)*, wersja 3 (najnowsza). Ponieważ kwestionariusz EORTC-QLQ30 był używany również w populacji ogólnej (dopasowana pod względem wieku i płci populacja norweska), umożliwiło to porównanie wyników pacjentów z nowotworem do wyników w populacji generalnej (jest to istotne, ponieważ jakość życia osób niecierpiących na nowotwór też może być obniżona, np. na skutek występowania innych chorób chronicznych, efektów starzenia się). Przed rozpoczęciem terapii, pacjenci z chłoniakiem ocenili swoją jakość życia znacznie niżej niż populacja referencyjna, zwłaszcza pod względem funkcjonalności i ogólnego stanu zdrowia, a także zmęczenia i utraty apetytu. W trakcie leczenia, wskaźniki te uległy dalszemu pogorszeniu, ale po upływie 3 miesięcy od zakończenia terapii nastąpił powrót do normy (jedyny objaw, który nie powrócił do poziomu wyjściowego po upływie 3-miesiący to biegunka). Wyniki badania pozwalają zatem uznać, iż pomimo, że immunochemioterapia wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia, efekt negatywny jest krótkotrwały. Dalsze prowadzenie badań nad jakością życia u pacjentów z DLBCL jest tym niemniej w dalszym ciągu konieczne, gdyż opisanym badaniem objęto tylko 30 osób; również zastosowana terapia nie była homogeniczna (nie wszyscy pacjenci otrzymali rituksymab).

Źródło: [73]

6.2. Analiza ekonomiczna

Zasadność ekonomiczną stosowania produktu leczniczego MabThera w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B podmiot ocenił w raporcie pt. „Analiza ekonomiczna dotycząca stosowania w warunkach polskich produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w leczeniu pierwszej linii u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, Analiza kosztów-efektywności oraz analiza kosztów-użyteczności. [REDACTED], grudzień 2011 r.”

Celem analizy było porównanie opłacalności stosowania rytuksymabu (MabThera) w skojarzeniu z chemioterapią CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w stosunku do chemioterapii CHOP w leczeniu chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20.

Problem decyzyjny sformułowano poprawnie i zgodnie z analizą efektywności klinicznej podmiotu (oparto się na wynikach referencyjnego badania klinicznego GELA).

Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (Narodowy Fundusz Zdrowia i pacjent) oraz płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Horyzont czasowy analizy

Horyzont czasowy analizy został ustalony na poziomie 30 lat, co oznaczało modelowanie stanu zdrowia pacjentów do granicy 99 lat (mediana wieku pacjentów rozpoczynających leczenie wynikająca z badań, na których oparto analizę ekonomiczną, wynosiła 69 lat). Na koniec 30 roku horyzontu czasowego odsetek pacjentów, którzy przeżyli, wynosił 0,0061 dla schematu R-CHOP oraz 0,0027 dla schematu CHOP – są to wartości na tyle małe, iż można uznać, że uwzględniono efekty zdrowotne i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego.

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 inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) oraz inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER).

Zgodnie z wytycznymi zaprezentowano także zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych, w przeliczeniu na jednego „średniego” pacjenta w horyzoncie czasowym analizy.

Modelowanie

W analizie posłużono się modelem Markowa, uwzględniającym trzy możliwe stany:

1. „brak progresji”
2. „progresja”
3. „zgon”.

Stan „brak progresji” odpowiada okresowi leczenia oraz okresowi po leczeniu w sytuacji osiągnięcia odpowiedzi na leczenie (jeśli w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby, następuje przejście do stanu „progresja”; jeśli po zakończeniu leczenia u pacjenta nie osiągnięto odpowiedzi na leczenie, następuje przejście do stanu „progresja”; jeśli po zakończeniu leczenia i uzyskaniu odpowiedzi na leczenie nastąpił nawrót choroby, następuje przejście do stanu „progresja”, jeśli nastąpił zgon, następuje przejście do stanu „zgon”).

W stanie „progresja” pacjent pozostaje do zgonu i uwzględniono w nim zastosowanie drugiej linii leczenia. Uproszczeniem przyjętym w modelu jest brak możliwości powrotu do stanu „bez progresji” mimo możliwości osiągnięcia odpowiedzi po drugiej linii leczenia – jednocześnie efekty zdrowotne (przeżycie) w stanie „progresja” wyznaczono w taki sposób, że przedstawiają one średni efekt uzyskany u pacjentów, u których nastąpiła progresja po pierwszej linii leczenia.

Stan „zgon” jest stanem absorbującym, w którym pacjent pozostaje do końca horyzontu czasowego.

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

(1) Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszt pierwszej oraz drugiej linii leczenia chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, obejmujący koszt podawanych substancji czynnych i preparatów, koszt podania farmakoterapii oraz koszt oceny skuteczności leczenia;

- koszt monitorowania pacjentów w stanie „brak progresji”;
- koszt leczenia działań niepożądanych 3-4.stopnia;
- koszt autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Zużycie zasobów oraz koszty uwzględnione w analizie przedstawiają stan na dzień 15 grudnia 2011 r.

Koszty substancji czynnych

Dla schematu CHOP założono dawkowanie:

- 750 mg/m² cyklofosfamidu iv 1.dnia cyklu,
- 50 mg/m² doksorubicyny iv 1.dnia cyklu,
- 1,4 mg/m² winkrystyny (maksymalnie 2 mg) iv 1.dnia cyklu,
- 100 mg/dobę prednizonu p.o. codziennie przez 5 pierwszych dni cyklu.

W przypadku skojarzenia rytuksymabu z chemioterapią, dawkę rytuksymabu przyjęto w wysokości 375 mg/m² iv 1. dnia cyklu.

Powyższy schemat dawkowania jest zgodny ze schematem w badaniu GELA, z którego zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania schematów CHOP i R-CHOP, z wyjątkiem dawkowania prednizonu (przyjęto 100 mg/dobę w dniach 1-5 zamiast 40 mg/m² w dniach 1-5, kierując się realną praktyką kliniczną w Polsce, wynikającą z przeprowadzonego badania ankietowego).

Pacjent nie partycypuje w kosztach leczenia, gdyż:

- rytuksymab finansowany jest przez NFZ w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych”;
- substancje wchodzące w skład chemioterapii CHOP: cyklofosfamid, doksorubicyna oraz winkrystyna są finansowane w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów;
- prednizon jest substancją wspomagającą i jeśli jest podawany w trakcie hospitalizacji, wchodzi w skład kosztu hospitalizacji. W przypadku stosowania prednizonu przez pacjenta w domu, pacjent wykupuje lek na receptę, przy czym preparaty prednizonu są w chorobach przewlekłych „nowotwory złośliwe” refundowane na poziomie 100% do wysokości limitu ceny. Ponadto, prednizon podawany jest zarówno w schemacie CHOP, jak i R+CHOP, więc nie generuje kosztów różnicujących.

Tabela poniższa przedstawia wycenę jednostkową substancji czynnych stosowanych w leczeniu pierwszej linii chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B.

Tab. 63. Koszt (w przeliczeniu na 1 mg) substancji czynnych stosowanych w pierwszej linii leczenia chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z perspektywy NFZ.

Kod substancji czynnej	Nazwa substancji czynnej	Wycena punktowa jednostki leku [pkt/1 mg]	Koszt jednostki [zł]
5.08.04.0000177	Rytuksymab	1,1010 [^]	11,010 zł*
5.08.03.0000363 Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.	Cyklofosfamid inj.	0,004 ^{^^}	0,040 zł*
5.08.03.0000371	Doksorubicyna inj.	0,0989 ^{^^}	0,989 zł*
5.08.03.0000423	Winkrystyna inj.	2,8759 ^{^^}	28,759 zł*
-	Prednizon	-	0,047 zł**

* wycena 1 punktu substancji czynnych w chemioterapii jest równa 10 zł,

** średnia cena 1 mg prednizonu jako średnia cena jednego DDD ważona ilością wydanych mg

^ Na podstawie Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych. Załącznik 1h do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 r.

^^ Na podstawie Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Załącznik 1f do Zarządzenia Nr 68/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 października 2011 r.

W tej sytuacji, przy założeniu powierzchni ciała pacjenta na poziomie 1,815 m² (według wyników badania ankietowego), koszt jednego cyklu schematu R-CHOP wynosi [REDACTED], natomiast koszt jednego cyklu schematu CHOP wynosi [REDACTED] (tab.64 poniżej).

Tab. 64. Koszty jednego cyklu farmakoterapii schematów R-CHOP i CHOP stosowanych w leczeniu chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.

Substancja czynna	Liczba cykli	Powierzchnia ciała pacjenta	Liczba zużytych mg substancji czynnej/cykl	Koszt 1 mg	Koszt farmakoterapii
Rytuksymab	1	1,815 m ²	[REDACTED]	11,010 zł	[REDACTED]
Cyklofosfamid			[REDACTED]	0,040 zł	[REDACTED]
Dokсорubicyna			[REDACTED]	0,989 zł	[REDACTED]
Winkrystyna			[REDACTED]	28,759 zł	[REDACTED]
Prednizon		1	[REDACTED]	0,047 zł	[REDACTED]
R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizon)					[REDACTED]
CHOP (cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizon)					[REDACTED]

* według badania ankietowego, prednizon podawany jest przez średnio 3,41 dnia poza hospitalizacją (recepta wykupiona przez pacjenta)

Koszty podania substancji czynnych

Koszty podania jednego cyklu substancji czynnych wyznaczono na podstawie wyników badania ankietowego na poziomie [REDACTED] dla schematu R-CHOP (zakres: [REDACTED]). Natomiast średni koszt podania jednego cyklu chemioterapii CHOP wyniósł [REDACTED] (zakres: [REDACTED]). Koszt podania stanowi obciążenie jedynie dla płatnika publicznego (pacjent nie partycypuje w koszcie świadczeń podaniowych).

Ponieważ jedynie dwa ośrodki udzieliły odpowiedzi na pytanie o koszty podania schematu CHOP, koszt podania tego schematu może być obciążony znaczną niepewnością oszacowań. W związku z powyższym, w ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano wariant, w którym koszty podania schematu R-CHOP i CHOP są równe (na poziomie kosztu dla schematu CHOP).

Koszty leków dodatkowych stosowanych w trakcie leczenia pierwszej linii

Na podstawie ankiet średni koszt leków dodatkowo stosowanych w trakcie leczenia pierwszej linii z zastosowaniem immunochemioterapii R-CHOP wyniósł [REDACTED] (zakres: [REDACTED]) z perspektywy płatnika oraz [REDACTED] (zakres: [REDACTED]) z perspektywy płatnika publicznego. Zaś dla schematu CHOP koszt leków dodatkowych wyniósł zero, co jest założeniem konserwatywnym, tj. na korzyść schematu CHOP.

Koszty monitorowania i oceny skuteczności pierwszej linii leczenia

W ramach badania ankietowego średni koszt oceny skuteczności pierwszej linii leczenia, przy stosowaniu immunochemioterapii R-CHOP wyniósł [REDACTED] zł (zakres: [REDACTED] zł – [REDACTED] zł), a dla jednego cyklu chemioterapii CHOP [REDACTED] zł (zakres: [REDACTED] zł – [REDACTED] zł). Koszt monitorowania stanu

pacjenta oraz oceny skuteczności leczenia w ramach pierwszej linii stanowi obciążenie jedynie dla płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (pacjent nie partycypuje w tym koszcie).

Miesięczne koszty monitorowania po pierwszej linii u pacjenta po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie

W ramach badania ankietowego średni miesięczny koszt monitorowania stanu pacjenta po uzyskaniu odpowiedzi całkowitej na leczenie pierwszej linii (R-CHOP lub CHOP) wyniósł [redacted] zł (zakres: [redacted] zł - [redacted] zł). Koszt monitorowania stanu pacjenta po uzyskaniu odpowiedzi całkowitej na leczenie pierwszej linii stanowi obciążenie jedynie dla płatnika publicznego (pacjent nie partycypuje w tym koszcie).

Koszty w stanie „progresja”

Koszty leczenia progresji choroby przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego. Szacując koszty w stanie „progresja”, uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- całkowity koszt drugiej linii leczenia, tj. koszty substancji wchodzących w skład schematów stosowanych w ramach drugiej linii leczenia; średni koszt drugiej linii leczenia: [redacted] (zakres: [redacted]);
- miesięczne koszty z perspektywy płatnika publicznego oceny skuteczności oraz monitorowania stanu pacjenta w ramach drugiej linii leczenia wyniosły [redacted] zł/miesiąc (zakres: [redacted] zł – [redacted] zł);
- całkowity koszt autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych wyniósł z perspektywy płatnika publicznego [redacted] (zakres: [redacted]); według wyników badania ankietowego, autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych zostaje zastosowany u 46% pacjentów.

Średni koszt miesięczny przebywania w stanie „progresja” z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (NFZ i pacjent), tj. [redacted] obliczono dzieląc wartość [redacted] × 46%) przez medianę liczby miesięcy przebywania w stanie „progresja”, tj. przez [redacted] miesiąca (dane odczytane z modelu), otrzymując kwotę [redacted]/miesiąc. Do otrzymanej kwoty doliczony został miesięczny koszt monitorowania stanu pacjenta, tj. [redacted].

Oszacowane średnie koszty przyjęto zarówno dla pacjentów leczonych w ramach I linii schematem immunochemioterapii R-CHOP, jak i dla pacjentów, u których zastosowano chemioterapię CHOP - w badaniu ankietowym nie podano różnic w rzeczonym koszcie pomiędzy pacjentami stosującymi schemat R-CHOP a CHOP.

Koszty leczenia działań niepożądanych

Koszty leczenia działań niepożądanych przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego. Uwzględniono tylko działania niepożądane występujące w 3. lub 4. stopnia nasilenia. Koszty łączne dla schematu CHOP wynosiły [redacted] zł, a dla schematu R-CHOP [redacted] zł.

(2) Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia wyznaczono metodą pośrednią, posługując się danymi uzyskanymi w wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w bazie CEAR *Cost-Effectiveness Analysis Registry* oraz z wykorzystaniem wyszukiwarki *Google*.

Użyteczności przedstawione w czterech odnalezionych publikacjach (*Groot 2005, Best 2005, Hornberger 2005 i Johnston 2010*) były zbliżone do siebie i uznano je za wiarygodne. W analizie zdecydowano się wykorzystać wartości cechujące się największą konserwatywnością, czyli przyjęto najniższą zidentyfikowaną wartość użyteczności w stanie „bez progresji”, a najwyższą w stanie „progresja”.

Tab. 65. Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia zastosowane w analizie ekonomicznej

Stan	Użyteczność	Zakres zmienności
„Brak progresji”	[redacted]	[redacted]
„Progresja”	[redacted]	[redacted]
Zgon	0 (założenie)	0 (założenie)

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

Dane odnośnie skuteczności klinicznej (całkowita lub niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie, przeżycie bez progresji choroby, przeżycie bez objawów choroby) i bezpieczeństwa zaczerpnięto z badania GELA, ekstrapolując wyniki poza 10-letni okres obserwacji.

Jako że modelowanie przeprowadzono również dla populacji poniżej 60 roku życia, a do analizy efektywności klinicznej nie włączono badań, które oceniałyby taką populację pacjentów, konieczne było zaczerpnięcie wyników dotyczących skuteczności z publikacji Knight 2004, przedstawiającej prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub całkowitej niepotwierdzonej) w grupie pacjentów poniżej 60 roku życia leczonych schematem CHOP, tj. 71,3%. Wartość ta pochodzi ze szkockiej bazy danych SNLG i przedstawia skuteczność w praktyce klinicznej. W związku z brakiem danych na temat oceny skuteczności dla innych punktów końcowych – przeżycia bez progresji choroby oraz przeżycia bez objawów choroby – w analizie do obliczeń dla populacji poniżej 60 roku życia wykorzystano dane dla populacji powyżej 60 roku życia. Założenie to może obniżyć wyniki zdrowotne w populacji poniżej 60 roku życia, w której pacjenci prawdopodobnie charakteryzują się ogólnie lepszym stanem zdrowia. Należy nadmienić, że w innych analizach ekonomicznych dla analizowanego problemu decyzyjnego, przeprowadzanie modelowania dla populacji poniżej i powyżej 60 roku życia jest często praktykowane.

Prawdopodobieństwo pozostania w stanie „brak progresji” określono przez skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia (z korektą połowy cyklu), otrzymane na podstawie funkcji Weibulla dla przeżycia wolnego od progresji choroby w sytuacji przyjmowania leczenia albo dla przeżycia bez objawów choroby w sytuacji osiągnięcia odpowiedzi na leczenie (z zastosowaniem R-CHOP albo CHOP).

Miesięczny odsetek pacjentów, którzy zmarli będąc w stanie „brak progresji”, wyznaczono jako maksymalną wartość z prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej (dane Głównego Urzędu Statystycznego) oraz miesięcznego prawdopodobieństwa zgonu w stanie „brak progresji” według wyników badania GELA.

W modelu śmiertelność w okresie stosowania leczenia nie obejmuje przypadków zgonu po uprzedniej progresji choroby. W badaniu GELA, w grupie, w której podawano schemat R-CHOP w okresie leczenia zmarło 12 pacjentów (spośród 202 pacjentów poddanych leczeniu schematem R-CHOP); w grupie, w której podawano schemat CHOP w trakcie leczenia również zmarło 12 pacjentów (spośród 197 pacjentów poddanych leczeniu schematem CHOP). Na tej podstawie autorzy analizy wyliczyli ryzyko względne, które wyniosło RR= 0,98; 95% CI: 0,45 - 2,12; p= 0,9503 (*Pearson's test of association*). Uznano zatem, że nie ma statystycznych podstaw do przyjęcia różnic w prawdopodobieństwie zgonu w trakcie leczenia pomiędzy porównywanymi grupami (R-CHOP vs CHOP).

Tab. 66. Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu w trakcie leczenia na podstawie wyników badania GELA.

Parametr	Schemat R-CHOP	Schemat CHOP
Liczba zgonów w trakcie leczenia	12	12
Liczba pacjentów w grupie leczonych	202	197
Ryzyko względne zgonu w trakcie leczenia	RR= 0,98; 95% CI: 0,45 - 2,12; p= 0,9503 (<i>Pearson's test of association</i>)	
Prawdopodobieństwo zgonu w trakcie leczenia [^]	0,0602 (= (12+12)/(202+197))	
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu w trakcie leczenia (na podstawie wyników badania GELA) ^{^^}	0,0112 = (1-(1-0,0602)^(1/5,5195))	

[^] w związku z brakiem różnic statystycznie istotnych, przyjęto łączne liczebności grup

^{^^} przeliczenie okresu leczenia na miesiące (5,5195) oparto na równaniu = 8 cykli leczenia/(30,44 dnia w miesiącu/21 dni na cykl), gdzie 30,44 dnia w miesiącu obliczono jako 365,25 dnia w roku podzielone przez 12 miesięcy

Rozważane prawdopodobieństwo zgonu wynosi więc **0,0112** i odnosi się do stanu początkowego (tj. nie jest przemnażane przez prawdopodobieństwo kontynuacji leczenia w danym cyklu).

Natomiast prawdopodobieństwo zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny) po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie (tj. w trakcie przeżycia bez objawów choroby) przyjęto na poziomie oceny prawdopodobieństwa zgonu w trakcie trwania całkowitej odpowiedzi (CR) na leczenie, raportowanym w wynikach badania GELA dla okresu obserwacji 5 lat (tj. najdłuższego okresu obserwacji, dla którego podano prawdopodobieństwa zgonu w trakcie trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie). Przyjęte wartości przedstawia poniższa tabela.

Tab. 67. Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu w trakcie trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie (na podstawie wyników badania GELA).

Parametr	Schemat R-CHOP	Schemat CHOP
Liczba zgonów w trakcie leczenia	17	5
Liczba pacjentów w grupie leczonych	202	197
Horyzont obserwacji	5 lat (60 miesięcy)	
Prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowita na leczenie	0,0842	0,0254
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą na leczenie (na podstawie wyników badania GELA [16]) [^]	0,0015	0,0004

[^] obliczono według reguły $1-(1-0,0842)^{(1/60)} = 0,0015$ oraz $1-(1-0,0254)^{(1/60)} = 0,0004$.

Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą na leczenie obliczono na poziomie **0,0015** dla pacjentów, u których stosowano schemat R-CHOP oraz **0,0004** dla pacjentów, u których stosowano schemat CHOP. W modelu prawdopodobieństwo to odnosi się do stanu początkowego, tj. w każdym cyklu odpowiadającym brakowi objawów choroby (stan „bez progresji” po zakończeniu leczenia) rozważane prawdopodobieństwo zgonu jest stałe (rzeczonego prawdopodobieństwa nie przemnaża się przez prawdopodobieństwo, z którym pacjent pozostaje w stanie „bez progresji” w danym cyklu).

Stan „progresja”

Dane dotyczące przeżycia pacjentów od momentu rozpoczęcia drugiej linii leczenia zaczerpnięto z publikacji Johnston 2010, która przedstawia pochodzące z lokalnych baz danych [the British Columbia Cancer Agency (BCCA) Lymphoid Cancer Database], krzywe przeżycia pacjentów poddanych w ramach drugiej linii leczenia chemioterapii z ewentualnym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Do krzywych dopasowano krzywe wykładnicze i na tej podstawie wyznaczono miesięczne prawdopodobieństwo zgonu pacjentów, u których w ramach drugiej linii leczenia zastosowano chemioterapię (**0,05079**) oraz, u których zastosowano chemioterapię, a następnie przeszczepienie komórek krwiotwórczych (**0,03685**). Miesięczne prawdopodobieństwa zgonu w stanie „progresja” obliczono jako średnią ważoną przytoczonych powyżej prawdopodobieństw zgonu oraz odsetka pacjentów poddanych chemioterapii albo chemioterapii a następnie przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (według wyników badania ankietowego).

Tab. 68. Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu w stanie „progresja”.

Parametr	Parametry krzywej – przeżycie po chemioterapii w ramach drugiej linii leczenia	Parametry krzywej – przeżycie po chemioterapii (+ przeszczepienie komórek krwiotwórczych) w ramach drugiej linii leczenia

Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu	0,05079	0,24846
Odsetek pacjentów poddanych danemu schematowi leczenia	54%	46%
Miesięczne prawdopodobieństwo zgonu w stanie „progresja”	0,036853783	

Tym samym miesięczne prawdopodobieństwo zgonu w stanie „progresja” wyznaczono na poziomie **0,03685**.

Działania niepożądane

Częstość każdego działania niepożądanego (tj. liczba przypadków danego działania niepożądanego u wszystkich pacjentów) została przyjęta na podstawie odsetka pacjentów, u których wystąpiło dane działanie niepożądane. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych zaczerpnięto z wyników badania GELA.

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

Analiza jest zgodna z wytycznymi AOTM. Model został poddany walidacji wewnętrznej oraz walidacji konwergencji; walidacji zewnętrznej nie przeprowadzono ze względu na nieodnalezienie publikacji, które mogłyby stanowić podstawę jej przeprowadzenia.

Za ograniczenie analizy można uznać oparcie znacznej jej części na wynikach badania ankietowego, przeprowadzonego tylko w 5 ośrodkach klinicznych, prowadzących działalność w dziedzinie hematologii i onkologii klinicznej. Dodatkowo niepewność wyników zwiększa fakt, że uczestniczące w ankiecie ośrodki nie zawsze udzielały odpowiedzi na wszystkie pytania, a odpowiedzi udzielone cechuje dość znaczny rozrzut podawanych wartości.

Wobec braku lepszych danych w analizie posłużono się danymi, które trudno uznać za w pełni reprezentatywne, np. dane odnośnie przeżycia pacjentów od momentu rozpoczęcia drugiej linii leczenia pochodzą z lokalnych baz danych *the British Columbia Cancer Agency*; w grupie pacjentów poniżej 60 roku życia prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie oparto o informacje z szkockiej bazy danych SNLG, a przeżycie bez progresji choroby oraz przeżycie bez objawów choroby przyjęto na tym samym poziomie co dla populacji powyżej 60 roku życia. Podobnie wartości użyteczności stanu zdrowia uzyskano metodą pośrednią. Dodatkowo w modelu nie uwzględniono spadku użyteczności z powodu działań niepożądanych.

Również niektóre założenia w przyjętej strukturze modelu są upraszczające (brak możliwości powrotu pacjenta ze stanu „progresja” do „brak progresji”), tym niemniej jest to nieznaczące uchybienie, biorąc pod uwagę, że model zawsze tylko w przybliżeniu oddaje przebieg choroby.

6.2.2. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.2.1. Informacje z raportu

Analiza podstawowa

W populacji powyżej 60 r.z., średnia liczba zyskanych lat życia u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B leczonych w pierwszej linii schematem R-CHOP wynosi [REDACTED],

podczas gdy dla schematu CHOP średnia ta wynosi [REDACTED]. Ze schematem R-CHOP wiąże się również wyższa liczba zyskanych lat życia skorygowanych o jakość, tj. [REDACTED] QALY, w porównaniu do schematu CHOP, gdzie wynosi ona [REDACTED] QALY.

Odnosnie do kosztów, w horyzoncie analizy wynoszącym 30 lat średni całkowity koszt z perspektywy płatnika wynosi [REDACTED] przy zastosowaniu schematu R-CHOP oraz [REDACTED] przy zastosowaniu schematu CHOP w pierwszej linii leczenia chorych powyżej 60 r.ż., w przeliczeniu na 1 pacjenta. Z perspektywy płatnika publicznego koszty te wynoszą odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED].

W populacji poniżej 60 r.ż. średnia liczba zyskanych lat życia u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B leczonych w pierwszej linii schematem R-CHOP wynosi [REDACTED], podczas gdy dla schematu CHOP średnia ta wynosi [REDACTED]. Ze schematem R-CHOP wiąże się również wyższa liczba zyskanych lat życia skorygowanych o jakość, tj. [REDACTED] QALY, w porównaniu do schematu CHOP, gdzie wynosi ona [REDACTED] QALY.

Odnosnie do kosztów, w horyzoncie analizy wynoszącym 30 lat średni całkowity koszt z perspektywy płatnika wynosi [REDACTED] przy zastosowaniu schematu R-CHOP oraz [REDACTED] przy zastosowaniu schematu CHOP w pierwszej linii leczenia chorych poniżej 60 r.ż., w przeliczeniu na 1 pacjenta. Z perspektywy płatnika publicznego koszty te wynoszą odpowiednio [REDACTED] oraz [REDACTED].

Analiza kosztów-efektywności wykazała, że uzyskanie dodatkowego roku życia (LYG) w analizowanej populacji w wyniku zastosowania schematu R-CHOP w porównaniu z chemioterapią CHOP kosztuje:

- [REDACTED] dla pacjenta poniżej 60 r. ż. oraz [REDACTED] dla pacjenta powyżej 60 r. ż. z perspektywy płatnika,
- [REDACTED] dla pacjenta poniżej 60 r. ż. oraz [REDACTED] dla pacjenta powyżej 60 r. ż. z perspektywy płatnika publicznego,

w horyzoncie analizy 30 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta poddanego leczeniu.

Analiza kosztów-użyteczności wykazała, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) w analizowanej populacji w wyniku zastosowania schematu R-CHOP w porównaniu z chemioterapią CHOP kosztuje:

- [REDACTED] dla pacjenta poniżej 60 r. ż. oraz [REDACTED] zł dla pacjenta powyżej 60 r. ż. z perspektywy płatnika,
- [REDACTED] dla pacjenta poniżej 60 r. ż. oraz [REDACTED] dla pacjenta powyżej 60 r. ż. z perspektywy płatnika publicznego,

w horyzoncie analizy 30 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta poddanego leczeniu.

Wnioski z analizy

Dla porównania R-CHOP z CHOP wartość współczynnika ICER nie przekracza przyjętego progu opłacalności (111 166 zł/LYG), wobec czego można stwierdzić, że stosowanie R-CHOP jest kosztowo-efektywne w porównaniu ze schematem CHOP.

Dla porównania R-CHOP z CHOP wartość współczynnika ICUR nie przekracza przyjętego progu opłacalności (111 166 zł/QALYG), wobec czego można stwierdzić, że stosowanie R-CHOP jest kosztowo-użyteczne w porównaniu ze schematem CHOP.

Komentarz analityka: Wyznaczając próg opłacalności – oszacowany na poziomie **111 166 zł** - podmiot posłużył się danymi GUS odnośnie PKB w 2010 r. (1 415 514 milionów zł) i podzielił tę wartość przez liczebność populacji Polski na dzień 31 grudnia 2010 r. (38 200 037). Otrzymany PKB *per capita* w wysokości 37 055 zł zgodnie z wytycznymi WHO pomnożono przez 3 aby uzyskać próg opłacalności. Przyjmując taką metodę wyliczenia, oceniany schemat terapeutyczny jest kosztowo-użyteczny, jeżeli: $ICUR < 3 \times 37\,055 \text{ zł/QALY}$ (~ 111 166 zł), a wysoce kosztowo-użyteczny w odniesieniu do komparatora, jeżeli: $ICUR < 37\,055 \text{ zł/QALY}$.

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. Nie zmienia to wniosków płynących z analizy, że stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią CHOP w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B jest opcją kosztowo-efektywną oraz kosztowo-użyteczną, ale przestaje być opcją wysoce kosztowo-użyteczną dla pacjentów powyżej 60 r.ż.

Analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zbadano wpływ zmiany parametrów analizy ekonomicznej. Obliczenia przeprowadzone w deterministycznej analizie wrażliwości z perspektywy płatnika oraz płatnika publicznego, dla populacji powyżej jak i poniżej 60 r.ż., wykazały stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej. Dla każdej z rozważanych zmian wartości parametrów niepewnych, wartości inkrementalnych współczynników ICER oraz ICUR nie przekroczyły przyjętego progu opłacalności, 111 tys. zł za jednostkę zyskanego efektu.¹ Największe odchylenia od wyników analizy podstawowej odnotowano przy tym przy zmianie wartości dot. korzyści względnej uzyskania odpowiedzi oraz skrócenia okresu modelowania do 10 lat.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzono 1000 symulacji Monte Carlo z wykorzystaniem modelu Markowa z uwzględnieniem rozkładów prawdopodobieństwa opisujących niepewność oszacowań wartości parametrów modelu.

Z uzyskanych krzywych akceptowalności wynika, że przy przyjęciu progu opłacalności w wysokości 111 tys. zł prawdopodobieństwo, że immunochemioterapia R-CHOP jest opcją opłacalną w stosunku do chemioterapii CHOP wynosi:

- 98,3% dla pacjenta poniżej 60 r. ż. oraz 97,7% dla pacjenta powyżej 60 r.ż. z perspektywy płatnika,
 - 99,1% dla pacjenta poniżej 60 r. ż. oraz 98,3% dla pacjenta powyżej 60 r.ż. z perspektywy płatnika publicznego,
- w horyzoncie analizy 30 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta poddanego leczeniu.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że 95% przedział ufności dla współczynnika ICER w analizowanej populacji w wyniku zastosowania schematu R-CHOP w porównaniu z chemioterapią CHOP wynosi:

- [redacted] dla pacjenta poniżej 60 r. ż. oraz [redacted] dla pacjenta powyżej 60 r. ż. z perspektywy płatnika,
 - [redacted] dla pacjenta poniżej 60 r. ż. oraz [redacted] dla pacjenta powyżej 60 r. ż. z perspektywy płatnika publicznego,
- w horyzoncie analizy 30 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta poddanego leczeniu.

¹ Również przy przyjęciu progu opłacalności na poziomie 99 543 zł nie dochodzi do jego przekroczenia.

Natomiast 95% przedział ufności dla współczynnika ICUR w analizowanej populacji w wyniku zastosowania schematu R-CHOP w porównaniu z chemioterapią CHOP wynosi:

- [redacted] dla pacjenta poniżej 60 r. ż. oraz [redacted] dla pacjenta powyżej 60 r. ż. z perspektywy płatnika,
 - [redacted] dla pacjenta poniżej 60 r. ż. oraz [redacted] zł dla pacjenta powyżej 60 r. ż. z perspektywy płatnika publicznego,
- w horyzoncie analizy 30 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta poddanego leczeniu.

Komentarz analityka: Przyjmując próg opłacalności wyznaczony wg zasad określonych ustawą o refundacji, górna wartość 95% przedziału ufności dla pacjentów powyżej 60 r.ż. (z perspektywy płatnika oraz płatnika publicznego) przekracza wartość progu kosztowej-użyteczności, podczas gdy przy przyjęciu wyliczeń podmiotu znajdowała się poniżej tego progu.

Wyniki analizy progowej

Dla przyjętego progu opłacalności **111 166 zł:**

- wartość współczynnika **ICER** jest równa wysokości progu przy cenie rytuksymabu:
 - [redacted] z perspektywy płatnika, pacjenci >60 r.ż.
 - [redacted] z perspektywy płatnika publicznego, pacjenci >60 r.ż.
 - [redacted] z perspektywy płatnika, pacjenci <60 r.ż.
 - [redacted] z perspektywy płatnika publicznego, pacjenci <60 r.ż.
- wartość współczynnika **ICUR** jest równa wysokości progu przy cenie rytuksymabu:
 - [redacted] z perspektywy płatnika, pacjenci >60 r.ż.
 - [redacted] z perspektywy płatnika publicznego, pacjenci >60 r.ż.
 - [redacted] z perspektywy płatnika, pacjenci <60 r.ż.
 - [redacted] z perspektywy płatnika publicznego, pacjenci <60 r.ż.

Cena rytuksymabu w analizie podstawowej wynosi 11,010 zł/mg.

Inne dane z raportu podmiotu

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w bazach PubMed oraz *Cost-Effectiveness Analysis Registry* podmiot zidentyfikował i opisał 5 publikacji (*Groot 2005, Best 2005, Hornberger 2005, Ferrara 2008, Johnston 2010*), stanowiących analizy ekonomiczne dotyczące efektywności kosztowej stosowania rytuksymabu u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, odpowiednio w Holandii, Francji, USA, we Włoszech i Kanadzie). Wszystkie przywołane analizy potwierdziły, że R-CHOP jest opcją opłacalną w porównaniu do schematu CHOP.

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia podmiot przedstawił raport pt. „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych rytuksymabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią CHOP w I linii leczenia chorych na nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 w warunkach polskich, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia”. [redacted], grudzień 2011 r.

Źródło: AW-4

6.3.1. Metodologia oceny

Celem analizy podmiotu jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o kontynuowaniu finansowania rytuksymabu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) Narodowego Funduszu Zdrowia.

W analizie porównywano dwa scenariusze:

- istniejący: zakładający kontynuację obecnego stanu,

- nowy: rytuksymab zostaje wyłączony z Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych (likwidacja terapeutycznego programu zdrowotnego z zastosowaniem rytuksymabu) i przeniesiony do Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (dodanie do Katalogu wskazania C83) – analiza podstawowa.

Populacja

Populację docelową, określoną na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego MabThera, stanowią chorzy na chłoniaki nieziarniczne rozlane z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20. Ponadto, chorzy muszą spełniać kryteria kwalifikujące ich do TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych”: potwierdzony histologicznie chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygeny CD20 na powierzchni komórek chłoniaka”.

Perspektywa analizy

Koszty ponoszone w związku z leczeniem chorych w rozważanym wskazaniu obejmują przede wszystkim koszty medyczne bezpośrednie istotne tylko z perspektywy płatnika publicznego. Ponieważ jednak pacjent ponosi także pewne drobne koszty leczenia (pokrywa koszt części kupowanych w aptece leków towarzyszących leczeniu pierwszej linii oraz leków stosowanych w przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych) analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne oraz z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie długość horyzontu czasowego przyjęto na poziomie 3 lat.

Liczebność populacji

Oszacowanie liczebności populacji docelowej wyznaczono w oparciu o przegląd odnalezionych danych epidemiologicznych. Według odnalezionych danych liczba nowozdiagnozowanych chorych na chłoniaka nieziarnicznego może wahać się od 5 500 do 7 500 w skali roku (według niepublikowanych danych Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, udostępnionych przez firmę Roche Sp. z o.o. w Polsce liczba ta wynosi około 6 200 nowych przypadków w skali roku). Wśród nowozdiagnozowanych chorych od 21% do 40% stanowić mogą chorzy na chłoniaki nieziarniczne rozlane (dane Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków). Według danych udostępnionych przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialny - firmę Roche Polska Sp. z o.o. – około 10% (zakres zmienności 0%-20%) spośród nowozdiagnozowanych chorych na chłoniaki nieziarniczne rozlane włączonych zostaje do badań klinicznych.

Oszacowanie populacji założone w analizie przedstawia poniższa tabela.

Tab. 69. Zestawienie oszacowań liczebności populacji docelowej według wskazania chłoniak nieziarniczny rozlany (kod C83 według klasyfikacji ICD-10) z różnych dostępnych źródeł

Grupa chorych /parametr obliczeń	Wariant podstawowy	Wariant obliczeń według raportów Krajowego Rejestru Nowotworów	Warianty skrajne; przegląd publikacji oraz źródeł internetowych	
			wartość mniejsza	wartość większa
Liczba nowozdiagnozowanych chorych na chłoniaka nieziarnicznego	6 200‡	(nie obliczano)	5 500^	7 500^
Odsetek chorych na chłoniaka nieziarnicznego rozlanego spośród nowozdiagnozowanych chorych na chłoniaka nieziarnicznego	21%^^	(nie obliczano)	21%^^	40%^^^
Liczba nowozdiagnozowanych	Rok 1.: 1 302‡	Rok 1.: 1 552*	Rok 1.: 1 155‡	Rok 1.: 3 000‡

Grupa chorych /parametr obliczeń	Wariant podstawowy	Wariant obliczeń według raportów Krajowego Rejestru Nowotworów	Warianty skrajne; przegląd publikacji oraz źródeł internetowych	
			wartość mniejsza	wartość większa
chorych na chłoniaka nieziarnicznego rozlanego	Rok 2.: 1 337† Rok 3.: 1 373†	Rok 2.: 1 594* Rok 3.: 1 637*	Rok 2.: 1 186† Rok 3.: 1 218†	Rok 2.: 3 081† Rok 3.: 3 164†
Odsetek nowozdiagnozowanych chorych na chłoniaka nieziarnicznego rozlanego włączonych do badań klinicznych	10%**	10%**	20%	0%
Odsetek nowozdiagnozowanych chorych na chłoniaka nieziarnicznego rozlanego włączonych do terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”	Rok 1.: 1 171# Rok 2.: 1 202# Rok 3.: 1 234#	Rok 1.: 1 396# Rok 2.: 1 434# Rok 3.: 1 473#	Rok 1.: 924# Rok 2.: 949# Rok 3.: 974#	Rok 1.: 3 000# Rok 2.: 3 081# Rok 3.: 3 164#

† na podstawie danych Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków - dane udostępnione przez Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy MabThera® - firmę Roche Polska Sp. z o.o.

^ na podstawie opisu terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”

^^ na podstawie danych Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków

^^^ na podstawie publikacji przeglądowych

† obliczone jako liczba nowozdiagnozowanych chorych na chłoniaka nieziarnicznego pomniejszona o odsetek chorych na chłoniaka nieziarnicznego rozlanego spośród nowozdiagnozowanych chorych na chłoniaka nieziarnicznego

* prognoza na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów

** dane udostępnione przez Podmiot odpowiedzialny za produkt leczniczy MabThera® - firmę Roche Polska Sp. z o.o.

obliczone jako liczba nowozdiagnozowanych chorych na chłoniaka nieziarnicznego rozlanego pomniejszona o odsetek nowozdiagnozowanych chorych na chłoniaka nieziarnicznego rozlanego włączonych do badań klinicznych.

Komentarz analityka: Oszacowanie populacji jest trudne do zweryfikowania – część założeń opiera się na danych niepublikowanych. Ponadto, zgodnie z pismem NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/DDK z dnia 10.02.2012 r. liczna chorych zgodnie z ICD10 – C83 leczona w latach 2009, 2010 i 2011 w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” wynosi odpowiednio 1370, 1467 i 1101 (pkt 5 niniejszego raportu).

Jako że w scenariuszu nowym przyjmuje się jedynie zmianę sposobu finansowania bez wprowadzenia zmian potencjalnie modyfikujących kryteria włączenia do leczenia rytuksymabem w rozważanym wskazaniu, przyjęto, że liczebność populacji jest równa w porównywanych scenariuszach.

Udziały poszczególnych schematów leczenia w łącznej liczbie leczonych pacjentów przyjęto w oparciu o wyniki badania ankietowego uwzględniając tylko te schematy leczenia, których średni udział w liczbie leczonych pacjentów przekraczał 1%, tj. R-CHOP - **98,8%** i CHOP - **1,2%** (wyniki badania ankietowego wykazały, że udział schematów CHOEP i CNOP wynosi po 0,20%). Rzeczony udział przyjęto zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym. W tej sytuacji, oszacowaną liczbę pacjentów leczonych poszczególnymi schematami przedstawia tabela poniżej.

Tab.70. Liczba pacjentów leczonych schematami R-CHOP i CHOP (scenariusz istniejący i scenariusz nowy).

Schemat leczenia	Rok 1.	Rok 2.	Rok 3.

R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)	1 157	1 188	1 219
CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)	14	14	15
Łącznie	1 171	1 202	1 234

Koszty i efekty zdrowotne

W celu oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych będących efektami zastosowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w terapii skojarzonej z CHOP we wskazaniu chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, posłużono się modelem Markowa, użytym również na potrzeby analizy ekonomicznej. Obliczenia przeprowadzono w horyzoncie czasowym równym 3 lata (horyzont analizy wpływu na budżet). Odwzorowując warunki realnej praktyki w Polsce przyjęto, że średnia liczba podanych cykli schematu R-CHOP i CHOP wynosi 6 (na podstawie wyników badania ankietowego). Wyznaczono w ten sposób roczne koszty (zarówno koszty całkowite, jak i wartości poszczególnych kategorii kosztowych) oraz efekty zdrowotne (miesiące życia oraz miesiące życia skorygowane o jakość), związane z realizacją danego scenariusza.

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza jest zasadniczo zgodna z wytycznymi AOTM.

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.3.1. Informacje z raportu

Analiza podstawowa

Z perspektywy płatnika publicznego koszty całkowite z tytułu realizacji scenariusza nowego (zakładającego finansowanie rytuksymabu w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) wyniosły: [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w 1, 2 i 3 roku analizy. Całkowite koszty generowane w związku z realizacją scenariusza istniejącego oszacowano z perspektywy płatnika publicznego na poziomie: [redacted] oraz [redacted] w kolejnych latach analizy. Zmiany inkrementalne związane z realizacją scenariusza istniejącego i nowego dla trzech kolejnych lat horyzontu wyniosły odpowiednio: [redacted] oraz [redacted].

Z perspektywy pacjenta koszty całkowite z tytułu realizacji scenariusza nowego (zakładającego finansowanie rytuksymabu w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) wyniosły: [redacted] oraz [redacted], odpowiednio w 1, 2 i 3 roku analizy. Całkowite koszty generowane w związku z realizacją scenariusza istniejącego były równe kosztom realizacji scenariusza nowego.

Wyniki zebrano także w tabelach poniżej.

Tab. 71. Całkowite oraz inkrementalne koszty realizacji porównywanych scenariuszy według założeń wariantu podstawowego: perspektywa płatnika publicznego.

Rok	Koszty w scenariuszu istniejącym	Koszty w scenariuszu nowym	Zmiana inkrementalna	Zmiana względna
1	████████	████████	████████	██████
2	████████	████████	████████	██████
3	████████	████████	████████	██████

Tab. 72. Całkowite oraz inkrementalne koszty realizacji porównywanych scenariuszy według założeń wariantu podstawowego: perspektywa pacjenta.

Rok	Koszty w scenariuszu istniejącym	Koszty w scenariuszu nowym	Zmiana inkrementalna	Zmiana względna
1	████████	████████	██	██████
2	████████	████████	██	██████
3	████████	████████	██	██████

Obserwowane niewielkie oszczędności wynikają z wyższych kosztów oceny skuteczności leczenia schematu R-CHOP w scenariuszu istniejącym (finansowanie rytuksymabu w ramach TPZ NFZ) niż w scenariuszu nowym (finansowanie rytuksymabu w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów).

Analiza wrażliwości

Celem sprawdzenia wpływu zmiany wartości parametrów zakwalifikowanych do grupy tzw. parametrów niepewnych na końcowe wyniki analizy przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której modyfikowano te wartości parametrów, które odpowiadały kosztom różniącym pomiędzy porównywanymi scenariuszami. Analiza wrażliwości obejmowała zatem następujące warianty:

- liczebność populacji docelowej: przyjęcie maksymalnej oraz minimalnej liczebności według wskazań chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B; zmiany liczebności, zgodnie z Wytocznymi, stanowiły warianty minimalny oraz maksymalny rozważane w ramach analizy wrażliwości;
- koszty podania substancji wchodzących w skład schematu R-CHOP w scenariuszu istniejącym: przyjęcie wartości minimalnej oraz maksymalnej według wyników badania kwestionariuszowego;
- koszty podania substancji wchodzących w skład schematu R-CHOP w scenariuszu nowym: na poziomie kosztu podania CHOP;
- koszt oceny skuteczności leczenia schematem R-CHOP w scenariuszu nowym równy kosztowi oceny skuteczności leczenia schematem CHOP (████████ zł);
- średnia powierzchnia ciała pacjenta: wartości minimalna oraz maksymalna z rozważanego zakresu zmienności;
- odsetek pacjentów, poddanych leczeniu schematami R-CHOP i CHOP w scenariuszu istniejącym i nowym: odsetek minimalny i maksymalny oszacowany został na podstawie opinii ekspertów klinicznych;
- odsetek pacjentów, poddanych leczeniu schematem R-CHOP w scenariuszu nowym: odsetek minimalny i maksymalny oszacowany został na podstawie opinii ekspertów klinicznych;
- maksymalna liczba podanych cykli R-CHOP i CHOP: wartość 5 i 7 wobec wartości 6 przyjętej w analizie podstawowej.

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego przedstawia tabela poniżej.

Tab. 73. Wyniki analizy wrażliwości w postaci zmian inkrementalnych realizacji porównywanych scenariuszy; perspektywa płatnika publicznego.

Parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wyniki analizy podstawowej	-	█	█	█
Liczebność populacji docelowej	Wartość mniejsza (wariant minimalny) Rok 1.: 924, Rok 2.: 949, Rok 3.: 974	▾	▾	▾
Liczebność populacji docelowej	Wartość większa (wariant maksymalny) Rok 1.: 3 000, Rok 2.: 3 081, Rok 3.: 3 164	▾	▾	▾
Koszty podania w scenariuszu istniejącym (R-CHOP: według zakresów zmienności)	Minimum R-CHOP: 527,85 zł	▾	▾	▾
Koszty podania w scenariuszu istniejącym (R-CHOP: według zakresów zmienności)	Maksimum CHOP: 1 657,50 zł	▾	▾	▾
Koszty podania cyklu R-CHOP w scenariuszu nowym	Na poziomie kosztu podania cyklu schematu CHOP (561,00 zł)	▾	▾	▾
Koszt oceny skuteczności leczenia schematem R-CHOP	scenariusz istniejący: 5 428,20 zł scenariusz nowy: 5 428,20 zł	█	█	█
Średnia powierzchnia ciała pacjenta	minimum: 1,75 m ²	▾	▾	▾
Średnia powierzchnia ciała pacjenta	maksimum: 1,95 m ²	▾	▾	▾
Odsetek pacjentów, poddanych leczeniu schematami R-CHOP i CHOP w scenariuszu istniejącym i nowym	minimum R-CHOP: 93%	▾	▾	▾
Odsetek pacjentów, poddanych leczeniu schematami R-CHOP i CHOP w scenariuszu istniejącym i nowym	maksimum R-CHOP: 100%	▾	▾	▾
Odsetek pacjentów, poddanych leczeniu schematem R-CHOP w scenariuszu nowym	maksimum R-CHOP: 100%	▾	▾	▾
Odsetek pacjentów, poddanych leczeniu schematem R-CHOP w scenariuszu nowym	minimum R-CHOP: 93%	▾	▾	▾

Parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wyniki analizy podstawowej	-	■	■	■
Średnia liczba podanych cykli R-CHOP i CHOP	5	■	■	■
Średnia liczba podanych cykli R-CHOP i CHOP	7	■	■	■

Kluczowy wpływ na wyniki przeprowadzonej analizy mają koszty oceny skuteczności leczenia. Przyjęcie kosztów oceny skuteczności leczenia schematem R-CHOP w scenariuszu istniejącym na poziomie kosztów oceny skuteczności leczenia schematem CHOP generuje z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu nowym dodatkowe koszty na poziomie: ■ oraz ■ w kolejnych latach horyzontu analizy. W pozostałych wariantach analizy wrażliwości obserwowano w horyzoncie analizy generowanie oszczędności rzędu: ■

W ramach wariantu minimalnego oszczędności inkrementalne w porównaniu do wyników analizy podstawowej spadły (co oznacza mniejsze oszczędności z perspektywy płatnika publicznego) – do poziomu ■ oraz ■ w kolejnych latach analizy. Natomiast oszczędności inkrementalne w wariacie maksymalnym są większe, w porównaniu do wyników analizy podstawowej, i wynoszą w kolejnych latach horyzontu ■ oraz ■

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy pacjenta przedstawia tabela poniżej.

Tabela 74. Wyniki analizy wrażliwości w postaci zmian inkrementalnych realizacji porównywanych scenariuszy; perspektywa pacjenta.

Parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wyniki analizy podstawowej	-	■	■	■
Liczebność populacji docelowej	Wartość mniejsza (wariant minimalny) Rok 1.: 924, Rok 2.: 949, Rok 3.: 974	■	■	■
Liczebność populacji docelowej	Wartość większa (wariant maksymalny) Rok 1.: 3 000, Rok 2.: 3 081, Rok 3.: 3 164	■	■	■
Koszty podania w scenariuszu istniejącym (R-CHOP: według zakresów zmienności)	Minimum R-CHOP: 527,85 zł	■	■	■

Parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wyniki analizy podstawowej	-	■	■	■
Koszty podania w scenariuszu istniejącym (R-CHOP: według zakresów zmienności)	Maksimum CHOP: 1 657,50 zł	■	■	■
Koszty podania cyklu R-CHOP w scenariuszu nowym	Na poziomie kosztu podania cyklu schematu CHOP (561,00 zł)	■	■	■
Koszt oceny skuteczności leczenia schematem R-CHOP	scenariusz istniejący: 5 428,20 zł scenariusz nowy: 5 428,20 zł	■	■	■
Średnia powierzchnia ciała pacjenta	minimum: 1,75 m ²	■	■	■
Średnia powierzchnia ciała pacjenta	maksimum: 1,95 m ²	■	■	■
Odsetek pacjentów, poddanych leczeniu schematami R-CHOP i CHOP w scenariuszu istniejącym i nowym	minimum R-CHOP: 93%	■	■	■
Odsetek pacjentów, poddanych leczeniu schematami R-CHOP i CHOP w scenariuszu istniejącym i nowym	maksimum R-CHOP: 100%	■	■	■
Odsetek pacjentów, poddanych leczeniu schematem R-CHOP w scenariuszu nowym	maksimum R-CHOP: 100%	■	■	■
Odsetek pacjentów, poddanych leczeniu schematem R-CHOP w scenariuszu nowym	minimum R-CHOP: 93%	■	■	■
Średnia liczba podanych cykli R-CHOP i CHOP	5	■	■	■
Średnia liczba podanych cykli R-CHOP i CHOP	7	■	■	■

W ramach analizy wrażliwości z perspektywy pacjenta jedynie w dwóch wariantach odnotowano różnice w porównaniu z wynikami analizy podstawowej. Przyjmując minimalny odsetek pacjentów, którym podawany

jest schemat R-CHOP w ramach scenariusza nowego zaobserwowano dodatkowe nakłady rzędu [REDACTED] [REDACTED] oraz [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu. Natomiast przyjmując maksymalny odsetek pacjentów, którym podawany jest schemat R-CHOP w ramach scenariusza nowego zaobserwowano oszczędności rzędu [REDACTED] [REDACTED] oraz [REDACTED] w kolejnych latach horyzontu analizy.

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

Wg autorów dostarczonej analizy, „finansowanie produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia zapewnia dostępność do analizowanej interwencji chorym na nieziarniczego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20. Dzięki temu możliwe jest uzyskanie wyższego poziomu jakości życia i lepszych efektów zdrowotnych w analizowanej grupie pacjentów.”

„Przeprowadzona analiza wpływu na budżet wykazała, że finansowanie rytuksymabu w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B, w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów wiąże się ze względnie niewielkimi oszczędnościami ze strony płatnika publicznego, w odniesieniu do kosztów generowanych przez scenariusz, w którym ytuksymab jest finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.

Po szerokim przeanalizowaniu problemu stwierdzono, że kontynuacja finansowania ze środków publicznych terapii z zastosowaniem produktu leczniczego MabThera® (ale w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów we wskazaniu chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B) nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi oraz nie stwarza konieczności dokonywania zmian w prawie/przepisach.

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

Źródło: AW-4

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny

Za kontynuacją finansowania rytuksymabu ze środków publicznych (kontynuacja finansowania w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, bądź podjęcie finansowania w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) przemawiają następujące aspekty:

- wyniki przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej wykazały, że stosowanie immunochemioterapii R-CHOP wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz całkowite przeżycie pacjentów w analizowanej populacji, w odniesieniu do stosowania samej chemioterapii CHOP;
- wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wykazały, że stosowanie immunochemioterapii R-CHOP jest opłacalną opcją w porównaniu do stosowania samego schematu CHOP.


Finansowanie immunochemioterapii R-CHOP ze środków publicznych stwarza chorym możliwość dostępu do nowoczesnego i skutecznego leczenia.

Źródło: AW-2, AW-3, AW-4

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

	Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia) *	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.	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.
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)*	<ul style="list-style-type: none"> - dodanie rytuksymabu do programów leczenia systemowego spowodowało poprawę wszystkich parametrów skuteczności leczenia (zwiększenie częstości odpowiedzi, spadek częstości progresji w trakcie leczenia, wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, wydłużenie czasu trwania remisji, wydłużenie czasu do następnego leczenia, wydłużenie czasu przeżycia całkowitego) w licznych badaniach randomizowanych III fazy i potwierdzone w wyniku przeprowadzonych metaanaliz w przypadkach chłoniaków grudekowych, rozlanych z dużych komórek B i innych chłoniaków z komórek B (CD20+), w tym także przewlekłej białaczki limfocytowej/chłoniaka z małych limfocytów B, - powszechne wdrożenie immunochemioterapii z 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, 	Nie ma takich argumentów z punktu widzenia wiedzy medycznej.

	- korzyści terapeutyczne wynikające z dodania rytuksymabu do leczenia systemowego chłoniaków zostały osiągnięte bez istotnego klinicznie lub znamiennego statystycznie wzrostu powikłań leczenia w skali populacyjnej.	
	<p>Wskazania w rozpoznaniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B są niepodważalne. Należy je jednak uaktualnić, zezwalając na dołączenie rituximabu do leczenia II rzutu, przed planowanym ASCT. W erze rituximabu, do wznowy/oporności na leczenie I rzutu dochodzi znacznie rzadziej niż 10 lat temu, choć niestety rokowanie w tej grupie jest gorsze. Ewentualna kwalifikacja do ASCT dotyczyłaby nie więcej niż 10-15% ze wszystkich chorych, stąd ekonomiczny koszt takiej decyzji jest stosunkowo niewielki.</p> <p>Uzasadnieniem powyższych wytycznych są wyniki przeprowadzonych badań, w których uzyskano istotnie lepsze wskaźniki oceniane w badaniach: ORR, CR/PR, PFS, OS, EFS, TTF. Stosowanie rituximabu potwierdza wskazania rejestracyjne oraz rekomendacje takich organizacji jak np. ESMO i NCCI. Dodatkowo analizy farmakoekonomiczne przeprowadzone przez NICE rekomendują wykorzystanie w/w sposobów terapii jako ekonomicznie korzystne.</p> <p>Obecnie w katalogu chemioterapii zapis o stosowaniu rituximabu w chłoniakach skórnych T komórkowych, jest oczywistym błędem, który należałoby już dawno poprawić. Natomiast pozostawienie możliwości leczenia pozostałych chłoniaków o niższym stopniu złośliwości, takich jak CLL/SLL (przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów), MCL (chłoniak z komórek płaszczą), MZL (chłoniaki strefy brzeżnej) i innych (chłoniaki skórne z komórek B, chłoniak limfoplazmocytowy) jest konieczne. Wręcz – ze względu na częstość tych rozpoznań – należałoby rozszerzyć program terapeutyczny, przynajmniej o CLL, MCL i PTLD (choroby limfoproliferacyjnej po przeszczepie).</p>	Nie dotyczy
*		
*	<p>Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B (<i>diffuse large B cell lymphomas</i>, DLBCL) należą do grupy chłoniaków agresywnych wywodzących się z linii B. Brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych pozwalających na oszacowanie zapadalności na DLBCL w Polsce. Biorąc pod uwagę dane dotyczące Europy Zachodniej i USA można w przybliżeniu oszacować liczbę nowych zachorowań w Polsce na ok. 1000-1500 nowych zachorowań rocznie. Należy tu podkreślić, że w odróżnieniu od FL gdzie u części chorych dopuszczalna jest strategia wyczekująca (<i>watch and wait</i>), rozpoznanie DLBCL jest praktycznie tożsame ze wskazaniami do rozpoczęcia leczenia, z możliwością uzyskania długoletnich remisji całkowitych, mogących być traktowane jako wyleczenie.</p> <p>Dotychczas opublikowane badania wskazują, że dodanie rytuksymabu do typowych schematów polichemioterapii istotnie poprawia wyniki leczenia: zwiększa odsetek odpowiedzi, wydłuża czas wolny od progresji oraz całkowity czas przeżycia chorych (np. Coiffier i wsp., <i>Blood</i>, 2010, 116, 2040-2045, Tilly i Dreyling, <i>Ann. Oncol.</i>, 2009, 20 suppl. 4, iv110-iv112, Hasselblom i wsp., <i>Leuk Lymphoma</i>, 2011, Oct 10, epubl. <i>ahead of print</i>)</p>	Nie widzę takich przyczyn
*	Chłoniak nieziarniczy rozlanego z dużych komórek B CD20+ leczy się schematem rytuksymab + CHOP i winno być finansowane ze środków publicznych.	Jak wyżej

	W wielu udokumentowanych próbach klinicznych wykazano istotne statystycznie przedłużenie czasu przeżycia (OS) po skojarzonym leczeniu (chemioterapia + rytuksymab). Jest to aktualnie standard leczenia chorych na DLBCL. N Engl J Med. 2002; 346-235. Lancet Oncol 2008; 9; 105. Blood 2010; 116; 2040; Lancet Oncol 2011; 12; 1013.	Jak wyżej
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

* ekspert zadeklarował konflikt interesów

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie **usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji** w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego **leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab)** na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych otrzymano pismem dnia 05.01.2010. W toku dalszej korespondencji ustalono, że na posiedzeniu Rady Konsultacyjnej zaprezentowane zostaną wszystkie raporty dotyczące stosowania rytuksymabu w leczeniu dwóch typów chłoniaków nieziarniczych – grudkowych i rozlanych – tak aby możliwe było uzyskanie stanowiska Rady w odniesieniu do jednego świadczenia opieki zdrowotnej: Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie chłoniaków złośliwych”, który to program obejmuje leczenie rytuksymabem pacjentów cierpiących na chłoniaki grudkowe i rozlane. **Zatem niniejszy raport dotyczy leczenia chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP.** Został on opracowany na podstawie analiz dostarczonych przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Stosowanie rytuksymabu w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP 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 rozlane mają przyporządkowany kod **C83**. Jest również możliwe, że pewna liczba chorych jest przydzielana do kodu **C85** - inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych.

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

W ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” mogą być leczeni pacjenci zgodnie z kodem C83, u których występuje potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy rozlany z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka. Jak wynika ze schematu dawkowania zawartego w w/w programie, rytuksymab w leczeniu chłoniaków rozlanych podawany może być w następujący sposób: „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”. Zauważyć należy, że produkt leczniczy Mabthera zarejestrowany został w leczeniu chłoniaków rozlanych na podstawie wyników badania (R+CHOP vs CHOP), w którym uczestniczyli pacjenci wcześniej nieleczeni, natomiast Charakterystyka Produktu Leczniczego w części ‘wskazania do stosowania’ (pkt 4.1.) ani TPZ ‘Leczenie chłoniaków złośliwych’ nie ogranicza stosowania leku tylko do pacjentów wcześniej nieleczonych.

Problem zdrowotny

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

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

I. nowotwory z komórek B

I-1. Nowotwór komórki prekursorowej linii B

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

II. nowotwory z komórek linii T i NK

Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B występuje wówczas, gdy układ nacieku jest rozlany i zawiera centrocyty. Chłoniak ten jest jedną z najbardziej heterogenicznych grup nowotworów pod względem klinicznym, morfologicznym i genetycznym. Według danych KRN w latach od 2005 do 2009 rocznie w Polsce rejestrowano średnio od ok. 1100 do 1430 przypadków zachorowań na chłoniaka rozlanego zgodnie z kodem C83. W odniesieniu do kodu C85, do których może być kwalifikowana pewna część pacjentów cierpiących na chłoniaki rozlane, wg danych KRN w latach od 2005 do 2009 w Polsce rejestrowano średnio od ok. 860 do 670 przypadków zachorowań. Ponadto, według raportu sporządzonego na podstawie danych Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLGR) w okresie 01.01.2007 – 30.06.2007 roku rozpoznano 2 078 przypadków chłoniaków. Według danych PLGR chłoniak rozlany z dużych komórek B stanowi 21% wszystkich nowych rozpoznań chłoniaków.

Analiza kliniczna

W wyniku przeglądu medycznych baz danych autorzy przekazanej do AOTM analizy kliniczne włączyli dwa randomizowane, pierwotne badania kliniczne: **CALGB 9793, ECOG-SWOG 4494 (w skrócie ECOG)** i **LNH98-5 (w skrócie GELA)** bezpośrednio porównujące efektów klinicznych produktu leczniczego rytuksymabu podawanego w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP względem chemioterapii według schematu CHOP w leczeniu indukcyjnym (I linia terapii) chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20. Ponadto, zidentyfikowano również 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące zastosowanie chemioterapii według schematu R-CHOP względem chemioterapii według schematu CHOP w subpopulacji chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B i zakażonych wirusem HIV – **badanie AIDS-Malignancies Consortium Trial 010 (w skrócie Trial 010)**. Analitycy AOTM w wyniku własnego przeszukiwania baz medycznych nie odnaleźli innych RCT.

Przy ocenie wyników włączonych do analizy klinicznych badań należy mieć na uwadze następujące ograniczenia: włączono badania prowadzone bez zamaskowania próby (badania otwarte); badania ECOG i GELA odnosiły się do populacji osób starszych, w wieku ≥ 60 lat, co nie odzwierciedla w pełni populacji chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, leczonych rytuksymabem; niemniej jednak warto zaznaczyć, że ponad połowa chorych w chwili rozpoznania ma co najmniej 60 lat, co uzasadnia fakt wyboru takiej populacji chorych do badań; w odniesieniu do przeżycia całkowitego wnioskowanie o skuteczności rytuksymabu powinno być bardzo ostrożne ze względu na nawrotowy charakter chłoniaków, a zatem konieczność wdrażania kolejnych linii leczenia; wyniki badania ECOG mogą być zakłócone ze względu na fakt, że pacjenci, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, otrzymywali

podtrzymanie rytuksymabem lub byli obserwowani, również w badaniu Trial 010 pacjenci z grupy R+CHOP, jeśli osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź, otrzymywali podtrzymanie rytuksymabem.

Skuteczność – przedstawiono dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych

Badanie GELA - R+CHOP vs CHOP:

- po 10 latach obserwacji mediana OS wyniosła 8,4 lata w grupie R+CHOP i 3,5 roku w grupie CHOP, $p < 0,0001$.

- podanie R+CHOP w porównaniu CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia: 2-letniego przeżycia (ogółem), parametr NNT = 8; 5-letniego przeżycia (ogółem), parametr NNT = 8; 5-letniego przeżycie u chorych, którzy według klasyfikacji aaPI uzyskali 0-1 punkt, parametr NNT = 6; 10-letniego przeżycia (ogółem), parametr NNT = 7.

- ogólnie, 5- i 10-letnie przeżycie całkowite po progresji w badaniu GELA wynosiło odpowiednio 14,6% i 10,5% w grupie CHOP oraz 25,0% i 8,6% w grupie R-CHOP. Różnica nie była istotna statystycznie. Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia: 2-letniego przeżycia po progresji choroby, która wystąpiła po 5 latach obserwacji, parametr NNT = 2; 3-letniego przeżycia po progresji choroby, która wystąpiła pomiędzy 4-5 rokiem obserwacji, parametr NNT = 7; 3-letniego przeżycia po progresji choroby, która wystąpiła po 5 latach obserwacji, parametr NNT = 2; 5-letniego przeżycia po progresji choroby, która wystąpiła pomiędzy 4-5 rokiem obserwacji, parametr NNT = 2; 5-letniego przeżycia po progresji choroby, która wystąpiła po 5 latach obserwacji, parametr NNT = 3.

- podanie R+CHOP w porównaniu CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia: zdarzenia klinicznego (ogółem) w okresie 2, 5 oraz 10 lat, parametr NNT wyniósł odpowiednio 6, 6, 6 oraz 7; zdarzenia klinicznego - progresji choroby - w czasie leczenia w okresie 2, 5 oraz 10 lat, parametr NNT wyniósł w każdym przypadku 8; zdarzenia klinicznego - nawrotu choroby - w okresie 2, 5 lub 10 lat; parametr NNT wyniósł odpowiednio 10, 8 oraz 9.

- podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia: zdarzenia klinicznego – zgonu bez wystąpienia progresji choroby po leczeniu w okresie 2 lat, parametr NNH = 30, i zdarzenia klinicznego – zgonu bez wystąpienia progresji choroby po leczeniu w okresie 10 lat, parametr NNH = 13. W przypadku punktów końcowych: wystąpienie zdarzenia klinicznego: konieczności zastosowania nowego leczenia w okresie 2 lat, 5 lat, 10 lat, progresji choroby po wystąpieniu stabilizacji choroby w okresie 2 lat, 5 lat, 10 lat, progresji choroby po wystąpieniu częściowej odpowiedzi na leczenie w okresie 2 lat, 5 lat, 10 lat, zgonu bez wystąpienia progresji choroby w okresie 2 lat i 5 lat, zgonu bez wystąpienia progresji choroby w czasie trwania leczenia w okresie 2 lat, 5 lat, 10 lat pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$).

- R+CHOP istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia do wystąpienia zdarzenia klinicznego w porównaniu do podania samej chemioterapii CHOP – po 5 latach obserwacji w grupie R+CHOP mediana czasu do wystąpienia zdarzenia klinicznego wyniosła 3,8 lata, a w grupie CHOP 1,1 roku, $p = 0,00002$.

- podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia: 2-letniego przeżycia do wystąpienia zdarzenia klinicznego, parametr NNT = 6; 5-letniego przeżycia do wystąpienia zdarzenia; parametr NNT = 6; 5-letniego przeżycia do wystąpienia zdarzenia u chorych, którzy według klasyfikacji aaPI uzyskali 0-1 punkt, parametr NNT = 4; 5-letniego przeżycia do wystąpienia zdarzenia u chorych, którzy według klasyfikacji aaPI uzyskali 2-3 punkty; parametr NNT = 7,

- R+CHOP istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do CHOP – po 10 latach obserwacji w grupie R+CHOP mediana PFS wyniosła 4,8 lat, a w grupie CHOP – 1,2 roku ($p < 0,0001$).

- podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia: 5-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby, parametr NNT = 5; 5-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych, którzy według klasyfikacji aaPI uzyskali 0-1 punkt, parametr NNT = 3; 5-letnie przeżycie wolne od progresji choroby u chorych, którzy według klasyfikacji aaPI uzyskali 2-3 punkty, parametr NNT = 6, 10-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby, parametr NNT = 7.
- R+CHOP istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia wolny od objawów choroby w porównaniu do podania samej chemioterapii CHOP – po 10 latach obserwacji w grupie R+CHOP mediana DFS nie została osiągnięta, a w grupie CHOP wyniosła 3,4 lata ($p < 0,0001$).
- podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia 5 i 10-letniego przeżycia wolnego od objawów choroby, parametr NNT wyniósł w każdym przypadku 5.
- podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia: zgonu (ogółem) w okresie obserwacji 2, 5 oraz 10 lat, w przypadku okresu obserwacji 2 i 5 lat parametr NNT = 9, a w przypadku okresu obserwacji 10 lat 7. Przeprowadzona analiza wykazała, że podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia: zgonu z powodu innej choroby w okresie obserwacji 10 lat, parametr NNH = 11. W przypadku punktów końcowych: zgon bez wystąpienia progresji choroby w okresie obserwacji 2 lat, zgon z powodu innego nowotworu w okresie obserwacji 10 lat, zgon z powodu innej przyczyny w okresie obserwacji 10 lat, pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$). Dla parametrów zgon związany z chłoniakiem oraz zgon związany z toksycznością leczenia nie podano wartości parametru p.
- podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia odpowiedzi na leczenie w okresie 2 lat, parametr NNT wyniósł 9.
- podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) w okresie 2 lat, parametr NNT wyniósł 7. W przypadku pozostałych punktów końcowych (częściowa odpowiedź na leczenie (PR) i niepotwierdzona całkowita odpowiedź na leczenie (CRu) w okresie obserwacji 2 lata pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$).
- przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) odnośnie prawdopodobieństwa wystąpienia stabilizacji choroby (SD) dla okresu obserwacji wynoszącego 2 lata ($p > 0,05$).
- podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia progresji choroby (ogółem) w okresie obserwacji 2 lata oraz 10 lat; parametr NNT wyniósł 9 dla okresu obserwacji 2 lata oraz 5 dla okresu obserwacji 10 lat. W przypadku punktów końcowych: progresja choroby, która wystąpiła w pierwszych 3 latach obserwacji, między 4-5 rokiem obserwacji i po 5 roku obserwacji pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$).

Badanie ECOG - R+CHOP vs CHOP, a następnie podtrzymanie rytuksymabem pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne:

- przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP i CHOP) odnośnie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (CR/PR), stabilizacji choroby (SD), progresji choroby (PR) dla okresu obserwacji wynoszącego 3,5 roku ($p > 0,05$).
- wg autorów dostarczonej analizy wykazała ona, że w przypadku 3-letniego przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia ogółem pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie ma istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$). Jednakże opierając się na wynikach publikacji referencyjnej można wywnioskować, że 3-letni FFS był istotnie statystycznie większy w grupie R+CHOP ($p = 0,04$, HR = 0,78).

- wg autorów dostarczonej do AOTM analizy wykazała ona, że podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem wystąpienia 3-letniego przeżycia (ogółem). Jednakże zgodnie z publikacją referencyjną różnice w 3-letnim OS nie były istotne statystycznie między obiema analizowanymi grupami ($p = 0,18$, HR=0,83).

- wyniki ocenione biorąc pod uwagę leczenie podtrzymujące rytuksymabem – zgodnie z publikacją referencyjną, podanie rytuksymabu pacjentom, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne (CR lub PR) w porównaniu do obserwacji istotnie wydłużyło FFS (HR=0,63; 95% CI: 0,44-0,90, $p = 0,009$), natomiast nie OS (HR=0,96, 95% CI: 0,63-1,47; $p = 0,85$). Zauważono różnice w skuteczności leczenia po terapii podtrzymującej rytuksymabem w zależności od rodzaju indukcji (HR=2,10, 95% CI: 1,01-4,36, $p = 0,05$ – wynik na granicy istotności statystycznej). Podtrzymanie rytuksymabem przedłużyło FFS po zastosowaniu CHOP jako indukcji (HR=0,45; 95% CI: 0,29-0,71, $p = 0,004$), ale nie po R+CHOP (HR=0,93; 95% CI: 0,53-1,66, $p = 0,81$). 2-letnie FFS po drugiej randomizacji wynosiło odpowiednio 77%, 79%, 74% i 45% po R+CHOP, R+CHOP +pR, CHOP+pR, CHOP. Nie wykazano istotnych różnic w przeżyciu przy stosowaniu podtrzymania rytuksymabem po indukcji CHOP ($p = 0,27$) lub R+CHOP ($p = 0,48$).

- wyniki ocenione po usunięciu efektu terapii podtrzymującej rytuksymabem - w badaniu przeprowadzono analizę statystyczną mającą na celu ocenę skuteczności terapii indukcyjnej bez wpływu podtrzymania rytuksymabem – wyłączone pacjentów biorących udział w terapii podtrzymującej. Zgodnie z tą analizą R+CHOP istotnie zmniejszał ryzyko niepowodzenia leczenia w porównaniu do CHOP (HR=0,64; 95% CI: 0,47-0,85, $p = 0,003$) z 3-letnim FFS na poziomie 52% dla R+CHOP i 39% dla CHOP. Przeżycie było również dłuższe po zastosowaniu R+CHOP (HR=0,72, 95% CI: 0,52-1,00; $p = 0,05$ – wynik na granicy istotności statystycznej), przy czym 3-letni OS wynosił 67% w grupie R+CHOP i 58% w CHOP. Korzyść w FFS w grupie R+CGOP była obserwowana zarówno w grupie niskiego-niskiego-umiarkowanego oraz wysokiego-umiarkowanego/wysokiego ryzyka wg IPI ($p < 0,03$).

Badanie Trial 010 w okresie obserwacji 137 tygodni – R+CHOP vs CHOP w leczeniu chorych zakażonych wirusem HIV, pacjenci z grupy R+CHOP, jeśli osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź, otrzymywali podtrzymanie rytuksymabem:

- podanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP wydłuża czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czas przeżycia do progresji choroby w porównaniu do podania samej chemioterapii według schematu CHOP, jednak uzyskane wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej ($p > 0,05$).

- przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami (R-CHOP oraz CHOP) odnośnie prawdopodobieństwa wystąpienia: odsetka całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR/CRu), odsetka całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR/CRu) u chorych z IPI 0-1 oraz 2-3, całkowitej odpowiedzi na leczenie, niepotwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby oraz ryzyka braku odpowiedzi na leczenie ($p > 0,05$).

- podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia progresji choroby, parametr NNT wyniósł 8.

- przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą chemioterapię według schematu R-CHOP a grupą otrzymującą chemioterapię według schematu CHOP w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nawrotu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ($p > 0,05$) w okresie obserwacji wynoszącym 137 tygodni.

- przeprowadzona analiza wykazała, że podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia przedwczesnej rezygnacji z udziału w badaniu z powodu progresji choroby, parametr NNT wyniósł 5. W przypadku punktów końcowych: przedwczesna rezygnacja z udziału w badaniu ogółem oraz z powodu: zgonu, wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu, decyzji lekarza, tzw. *lost to follow-up* lub nie dostosowania się do zaleceń pomiędzy obiema analizowanymi grupami nie wykazano statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$).

- przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą R-CHOP a grupą otrzymującą CHOP w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: zgonu (ogółem) oraz zgonu z powodu: chłoniaka, progresji zakażenia wirusem HIV i z innych przyczyn ($p > 0,05$).

Bezpieczeństwo – przedstawiono dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych

Badanie GELA

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa dotycząca zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień ich nasilenia wykazała, że podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia: kardiotoksyczności w okresie obserwacji 2 lata (parametr NNH wyniósł 9) oraz półpaśca w okresie obserwacji 2 lata (parametr NNH wyniósł 30). W przypadku punktów końcowych: gorączka, infekcje, zapalenie błony śluzowej, toksyczność wątrobowa, toksyczność neurologiczna, toksyczność dotycząca nerek, toksyczność płucna, nudności/wymioty, zaparcia, łysienie i inne dla okresu obserwacji 2 lata, infekcje dla okresu obserwacji 5 lat pomiędzy obiema analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic

Analiza profilu bezpieczeństwa dotycząca zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia wykazała, że podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem w okresie obserwacji 2 lata, parametr NNH wyniósł 11. W grupie CHOP natomiast było statystycznie więcej infekcji (NNT=13). W przypadku punktów końcowych: gorączka, zapalenie błony śluzowej, toksyczność wątrobowa, uszkodzenie lub nieprawidłowe funkcjonowanie lewej komory serca, toksyczność neurologiczna, toksyczność dotycząca nerek, toksyczność płucna, nudności/wymioty, zaparcia, łysienie i inne działania niepożądane dla okresu obserwacji 2 lata pomiędzy obiema analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

W odniesieniu do ryzyka zgonu z powodu poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zgon z powodu: zdarzeń niepożądanych, infekcji, kardiotoksyczności) w okresie 10 lat obserwacji pomiędzy obiema analizowanymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$).

Badanie ECOG

Pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w występowaniu anemii, infekcji, kardiotoksyczności, neutropenii i trombocytopenii w okresie 3,5 roku obserwacji.

W przypadku punktów końcowych: zgon z powodu: zdarzeń niepożądanych, infekcji, kardiotoksyczności oraz toksyczności płucnej dla okresu obserwacji 3,5 roku pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Metaanaliza badania GELA i ECOG w zakresie bezpieczeństwa

Autorzy dostarczonego do AOTM raportu poddali metaanalizie trzy następujące parametry opisane w badaniu GELA i ECOG dla odpowiednio 2- i 3,5 letniego okresu obserwacji:

- ryzyko wystąpienia anemii w 3/4 stopniu nasilenia;
- ryzyko wystąpienia infekcji w 3/4 stopniu nasilenia;
- ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności w 3/4 stopniu nasilenia.

W metaanalizie tej nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami (R-CHOP i CHOP).

Badanie Trial 010 w okresie obserwacji wynoszącym 137 tygodni

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą R-CHOP a grupą otrzymującą CHOP w odniesieniu do ryzyka wystąpienia przedwczesnej rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia: obniżenia bezwzględnej liczby neutrofilii $< 500/\text{mm}^3$ na cykl (parametr NNH wyniósł 5) i wzrostu poziomu ALPo (parametr NNH wyniósł 10). W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane w 3/4 stopniu nasilenia: obniżenie bezwzględnej

liczby neutrofilii $<500/\text{mm}^3$ na pacjenta, gorączka w przebiegu neutropenii, wzrost poziomu AST, wzrost poziomu ALT, zdarzenia niepożądane związane z iniekcją; zdarzenia niepożądane w 4. stopniu nasilenia: anemia, trombocytopenia) pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano istotnych statystycznie różnic

Podanie R+CHOP w porównaniu do CHOP związane jest z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu infekcji związanych z zastosowanym leczeniem ($p<0,05$). Parametr NNH wyniósł 9, RR=6,70. W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa (zgon z powodu: infekcji niezwiązanych z zastosowanym leczeniem, infekcji związanych z zastosowanym leczeniem u chorych z wykluczeniem tych, u których poziom CD4 był $<50 \text{ mm}^3$) pomiędzy obiema analizowanymi grupami (R-CHOP oraz CHOP) nie wykazano statystycznie istotnych różnic ($p>0,05$).

Opracowania wtórne wskazują na większą skuteczność połączenia R+CHOP nad schematem CHOP, donoszą także o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa rytuksymabu w leczeniu rozpatrywanej grupy chorych.

Analiza ekonomiczna

Anlizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika i płatnika publicznego w 30-letnim horyzoncie czasowym dla pacjentów powyżej i poniżej 60 r.ż., z użyciem 3-stanowego modelu Markowa.

Analiza kosztów-efektywności wykazała, że uzyskanie dodatkowego roku życia (LYG) w populacji chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B w wyniku zastosowania schematu R-CHOP w porównaniu z chemioterapią CHOP kosztuje:

- [redacted] dla pacjenta poniżej 60 r. ż. oraz [redacted] dla pacjenta powyżej 60 r. ż. z perspektywy płatnika,
- [redacted] dla pacjenta poniżej 60 r. ż. oraz [redacted] dla pacjenta powyżej 60 r. ż. z perspektywy płatnika publicznego,

w horyzoncie analizy 30 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta poddanego leczeniu.

Analiza kosztów-użyteczności wykazała, że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALYG) w analizowanej populacji w wyniku zastosowania schematu R-CHOP w porównaniu z chemioterapią CHOP kosztuje:

- [redacted] dla pacjenta poniżej 60 r. ż. oraz [redacted] dla pacjenta powyżej 60 r. ż. z perspektywy płatnika,
- [redacted] dla pacjenta poniżej 60 r. ż. oraz [redacted] dla pacjenta powyżej 60 r. ż. z perspektywy płatnika publicznego,

w horyzoncie analizy 30 lat, w przeliczeniu na 1 pacjenta poddanego leczeniu.

Wartość współczynników ICER i ICUR nie przekracza przyjętego progu opłacalności (111 166 zł/LYG), wobec czego można stwierdzić, że stosowanie R-CHOP jest kosztowo-efektywne oraz kosztowo-użyteczne w porównaniu ze schematem CHOP.

Stabilność uzyskanych wyników potwierdziła analiza wrażliwości.

Komentarz analityka: 1. Wyznaczając próg opłacalności – oszacowany na poziomie **111 166 zł** - podmiot posłużył się danymi GUS odnośnie PKB w 2010 r. (1 415 514 milionów zł) i podzielił tę wartość przez liczebność populacji Polski na dzień 31 grudnia 2010 r. (38 200 037). Otrzymany PKB *per capita* w wysokości 37 055 zł zgodnie z wytycznymi WHO pomnożono przez 3 aby uzyskać próg opłacalności. Przyjmując taką metodę wyliczenia, oceniany schemat terapeutyczny jest kosztowo-użyteczny, jeżeli: ICUR $< 3 \times 37\,055 \text{ zł/QALY}$ ($\sim 111\,166 \text{ zł}$), a wysoce kosztowo-użyteczny w odniesieniu do komparatora, jeżeli: ICUR $< 37\,055 \text{ zł/QALY}$.

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. Nie zmienia to wniosków płynących z analizy, że stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią CHOP w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B jest opcją kosztowo-efektywną oraz kosztowo-użyteczną, ale przestaje być opcją wysoce kosztowo-użyteczną dla pacjentów powyżej 60 r.ż.

2. Analiza podmiotu przyjmuje wycenę punktową rytuksymabu na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 59/2011/DGL z dnia 10 października 2011 r., które obowiązywać miało od dnia 1 stycznia 2012 r., zgodnie z którym wycena rytuksymabu miała wynosić 1,1010 pkt., zamiast wcześniej obowiązującego 1,0595 pkt. za mg. 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. Oznacza to, że w analizie ekonomicznej koszty rytuksymabu są zawyżone.

Analiza wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono przy użyciu modelu Markowa, z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta dla 3-letniego horyzontu czasowego.

W analizie porównywano dwa scenariusze:

- istniejący: zakładający kontynuację obecnego stanu,
- nowy: rytuksymab zostaje wyłączone z Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych (likwidacja terapeutycznego programu zdrowotnego z zastosowaniem rytuksymabu) i przeniesiony do Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (dodanie do Katalogu wskazania C83).

Z perspektywy płatnika publicznego koszty całkowite z tytułu realizacji scenariusza nowego (zakładającego finansowanie rytuksymabu w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) wyniosły: [redacted] oraz [redacted] odpowiednio w 1, 2 i 3 roku analizy. Całkowite koszty generowane w związku z realizacją scenariusza istniejącego oszacowano z perspektywy płatnika publicznego na poziomie: [redacted] oraz [redacted] w kolejnych latach analizy. Zmiany inkrementalne związane z realizacją scenariusza istniejącego i nowego dla trzech kolejnych lat horyzontu wyniosły odpowiednio: [redacted] oraz [redacted].

Z perspektywy pacjenta koszty całkowite z tytułu realizacji scenariusza nowego (zakładającego finansowanie rytuksymabu w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów) wyniosły: [redacted] oraz [redacted], odpowiednio w 1, 2 i 3 roku analizy. Całkowite koszty generowane w związku z realizacją scenariusza istniejącego były równe kosztom realizacji scenariusza nowego.

Obserwowane niewielkie oszczędności wynikają z wyższych kosztów oceny skuteczności leczenia schematu R-CHOP w scenariuszu istniejącym (finansowanie rytuksymabu w ramach TPZ NFZ) niż w scenariuszu

nowym (finansowanie rytuksymabu w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów).

8. Piśmiennictwo

Pierwotne badania kliniczne wykorzystane w analizie

Badanie (CALGB 9793, ECOG-SWOG 4494)

- [1] Habermann TM., Weller EA., Morrison VA., Rituximab- CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B - cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006 24: 19 (3121-3127).
- [2] Morrison VA., Hong F., Habermann TM., et al. R-CHOP versus (vs) CHOP followed by maintenance rituximab (MR) vs observation in older diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) patients (pts): long-term follow-up of intergroup E4494/C9793 [Abstract No. 589]. *Blood* 2010. Volume 116. Issue 21.
- [3] Habermann T., Weller E., Morrison V., et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large b-cell lymphoma [Abstract No. 225]. *Annals of Oncology* 2005. Volume 16 Suppl. 5. Issue 12. Pages 103.
- [4] Morrison VA., Weller EA., Habermann TM., et al. Patterns of growth factor (GF) usage and febrile neutropenia (FN) among older patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with CHOP or R-CHOP: an Intergroup experience (CALGB 9793, ECOG-SWOG 4494). *Blood* 2004. Volume 104. Issue 11. Pages 904a.
- [5] Habermann TM., Weller E., Morrison VA., et al. Rituximab-CHOP Versus CHOP with or without Maintenance Rituximab in Patients 60 Years of Age or Older with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): An Update [abstract]. *Blood* 2004. Volume 104. Issue 11 Part 1. Pages 40.
- [6] Habermann TM., Weller EA., Morrison VA., et al. Phase III trial of rituximab-CHOP (R-CHOP) vs CHOP with a second randomization to maintenance rituximab (MR) or observation in patients 60 years of age and older with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood. Location of Proceedings San Diego, California* 2003. Volume 102. Issue 11 (Pt 1). Pages 6a.
- [7] Winter JN., Weller EA., Horning SJ., et al. Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R - CHOP: A prospective correlative study. *Blood* 2006 107:11 (4207-4213).
- [8] Winter JN., Li S., Aurora V., et al. Expression of p21 protein predicts clinical outcome in DLBCL patients older than 60 years treated with R - CHOP but not CHOP: A prospective ECOG and Southwest Oncology Group correlative study on E4494. *Clinical Cancer Research* 2010 16: 8 (2435-2442).
- [9] Winter J., Weller E., Horning S., et al. Rituximab (R) added to chop improves outcome in bcl-6 negative but not in bcl-6 positive DLBCL patients >60 years [Abstract No. 209]. *Annals of Oncology*. 2005. Volume 16 Suppl. 5. Issue 12. Pages 98.
- [10] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00003150?term=%28rituximab+OR+mabthera%29+AND+%28diffuse+large+B-cell+lymphoma%29&rank=170>, październik 2011.

Badanie GELA

- [11] Coiffier B., Lepage E., Brière J., et al. Chop chemotherapy plus rituximab compared with chop alone in elderly patients with diffuse large - B - cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2002 346: 4 (235-242).
- [12] Feugier P., Van Hoof A., Sebban C., et al. Long-term results of the R - CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B - cell lymphoma: A study by the groupe d'etude des lymphomes de l'adulte. *Journal of Clinical Oncology* 2005 23: 18 (4117-4126).
- [13] Mounier N., Briere J., Gisselbrecht C., et al. Rituximab plus CHOP (R - CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B - cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003 101: 11 (4279-4284).
- [14] Maung K., D'Orazio AI. Rituximab plus CHOP is superior to CHOP alone for aggressive diffuse large B - cell lymphoma: Updated results of a GELA phase III trial. *Clinical Lymphoma* 2001 2: 2 (74-79).

- [15] D'Orazio AI. Rituximab plus CHOP is superior to CHOP alone for aggressive diffuse large B - cell lymphoma: Interim results of a GELA phase III trial. *Clinical Lymphoma* 2001 1: 4 (257-258).
- [16] Coiffier B., Thieblemont C., Van Den Neste E., et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010 Sep 23; 116 (12): 2040-5.
- [17] Coiffier B., Feugier P., Bouabdallah R., et al. Long-term results of the Gela study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-Cell Lymphoma show a long term benefit for the adjunction of Rituximab to CHOP [Abstract No. 0407]. *Haematologica, the hematology journal: abstract book 2007*. Volume 92. Issue Suppl 1. Pages 150.
- [18] Coiffier B., Feugier P., Mounier N., et al. Long-term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show good survival in poor-risk patients [abstract]. *Source Journal of Clinical Oncology : ASCO annual meeting proceedings*. Date of Publication 2007; Volume 25. Issue 18S Part I. Pages 443.
- [19] Mounier N., Briere J., Gisselbrecht C., et al. Estimating the impact of rituximab on bcl-2-associated resistance to CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2006 May; 91 (5): 715-6.
- [20] Bienvenu J, Chvetzoff R, Salles G, et al. Tumor necrosis factor alpha release is a major biological event associated with rituximab treatment. *Hematol J*. 2001; 2 (6): 378-84.
- [21] Mounier N., Gisselbrecht C., Gaulard P., et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) overcomes Bcl-2 associated chemotherapy resistance. *Blood Location of Proceedings Philadelphia, Pennsylvania*. Date of Publication 2002. Volume 100. Issue 11/2. Pages 161a.
- [22] Coiffier B., Lepage E., Gaulard P., et al. Prognostic Factors Affecting the Efficacy of Rituximab Plus CHOP (R-CHOP) Therapy in Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLCL): Results of a Randomized GELA Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 2001 (abstr 1131).
- [23] Coiffier B., Bienve-Chvetzoff J., Tilly H., Laboratory changes associated with rituximab treatment: a prospective study in diffuse large B-cell lymphoma (DLCL) patients randomized between CHOP and CHOP plus rituximab. A GELA study. *Blood Location of Proceedings San Francisco, California*. Date of Publication 2000. Volume 96. Issue 11. Pages 138a.
- [24] Coiffier B., Lepage E., Herbrecht R., et al. Mabthera (rituximab) plus CHOP is superior to CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLCL): interim results of a randomized GELA trial. *Blood. Location of Proceedings San Francisco, California* 2000. Volume 96. Issue 11. Pages 223a.
- [25] Coffier B, Gisselbrecht C, Bosly A, et al. 10 years follow-up of the GELA LNH98.5 study, first randomized study comparing R CHOP to CHOP chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma [abstract no. 3741]. 51st Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology; 2009 Dec 5-8; New Orleans (LA).
- [26] Coiffier B., Feugier P., Sebban C., et al. Long Term Results of the GELA Study, R-CHOP vs. CHOP in Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004 104: Abstract 1383.
- [27] Feugier P, Virion JM, Tilly H, et al. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. *Ann Oncol*. 2004 Jan; 15 (1): 129-33.
- [28] Coiffier B. Rituximab in combination with CHOP improves survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol*. 2002 Apr; 29 (2 Suppl 6): 18-22.

Badanie dotyczące subpopulacji chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z HIV

- [29] Kaplan DL., Lee JY., Ambinder RF., et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* September 1, 2005 vol. 106 no. 5 1538-1543.

Badania o niższej wiarygodności

Badanie nierandomizowane

- [30] Xia Y., Li ZM., Shi YX., et al. Short-term efficacy of rituximab-CHOP and CHOP regimens on two subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. *Ai Zheng*. 2009 Feb; 28 (2): 146-9.

Badania retrospektywne

- [31] Xia ZG., Xu Z.Z., Zhao WL., et al. The prognostic value of immunohistochemical subtyping in Chinese patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma undergoing CHOP or R-CHOP treatment. *Ann Hematol* 2010 89: 171 – 177.
- [32] Farinha P., Sehn L., Skinnider B., et al. Addition of Rituximab (R) to CHOP Improves Survival in the Non-GCB Subtype of Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) [abstract]. *Blood* 2006. Volume 108. Issue 11 Part 1. Pages 245.
- [33] Villa D., Connors JM., Sehn LH. et al. Diffuse large B-cell lymphoma with renal involvement: Outcome and risk of central nervous system relapse. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 8580). http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=31495, październik 2011.
- [34] Park YH., Lee JJ., Ryu MH., et al. Improved therapeutic outcomes of DLBCL after introduction of rituximab in Korean patients. *Ann Hematol*. 2006 Apr; 85 (4): 257-62.
- [35] Cetiner M., Salepci T., Atesoglu EB., et al. Rituximab-CHOP Versus CHOP Alone in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma [abstract]. *Blood* 2006; Volume 10; Issue 11 Part 2; Pages 259-260.
- [36] Fu K., Perry KD., Smith LM. et al. Effect of addition of rituximab to CHOP on survival of patients in both the GCB and non-GCB subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 8040. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=32909, październik 2011.
- [37] Villa D., Savage KJ., Sehn LH. et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: The impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 8037. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=31032, październik 2011.
- [38] Poddubnaya I., Osmanov E., Babicheva L., et al. R-CHOP compared with CHOP in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLCL): Russian experience. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 18536. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=31115, październik 2011.
- [39] Kim DH., Jung HD., Kim JG., et al. FCGR3A gene polymorphisms may correlate with response to frontline R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2006 Oct 15; 108 (8): 2720-5.
- [40] Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1; 23 (22): 5027-33.
- [41] Gutiérrez-García G., Colomo L., Villamor N., et al. Clinico-biological characterization and outcome of primary nodal and extranodal diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Leuk Lymphoma*. 2010 Jul; 51 (7): 1225-32.
- [42] Advani RH., Chen H., Habermann TM., et al. Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index (E-IPI). *Br J Haematol*. 2010 Oct; 151 (2): 143-51.

Badania kliniczne bez grupy kontrolnej (z jednym ramieniem)

- [43] Mahrous M., Buckstein R., Pilotis E. et al. Effect of a rituximab-based regimen on the incidence of CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 28: 15s, 2010 (suppl; abstr 8098). http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=53871, październik 2011.
- [44] Mazloom A., Fowler N., Medeiros LJ., et al. Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of treatment: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Leuk Lymphoma. 2010 Jul; 51 (7): 1217-24
- [45] Hirakawa T., Yamaguchi H., Yokose N., et al. Importance of maintaining the relative dose intensity of CHOP-like regimens combined with rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Ann Hematol. 2010 Sep; 89 (9): 897-904.
- [46] Peyrade F., Jardin F., Thieblemont C., et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2011 May; 12 (5): 460-8.
- [47] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01087424?term=%28rituximab+OR+mabthera%29+AND+%28diffuse+large+B-cell+lymphoma%29&rank=38>, październik 2011.
- [48] Chang JE., Seo S., Kim KM., et al. Rituximab and CHOP chemotherapy plus GM-CSF for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: a Wisconsin oncology network study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010 Oct; 10 (5): 379-84.
- [49] Zinzani PL., Rossi G., Franceschetti S., et al. Phase II trial of short-course R-CHOP followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan in previously untreated high-risk elderly diffuse large B-cell lymphoma patients. Clin Cancer Res. 2010 Aug 1; 16 (15): 3998-4004.
- [50] Li JM., Wang L., Shen Y., et al. Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in Chinese patients. Ann Hematol. 2007 Sep; 86 (9): 639-45.
- [51] Wöhler S., Püspök A., Drach J., et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) for treatment of early-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma. Ann Oncol. 2004 Jul; 15 (7): 1086-90.
- [52] Boué F., Gabarre J., Gisselbrecht C., et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2006 24: 25 (4123-4128).
- [53] Vose JM., Link BK., Grossbard ML., et al. Long-term update of a phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Leukemia and Lymphoma 2005 46: 11 (1569-1573).
- [54] Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2001 Jan 15; 19: 389-97.
- [55] Ribera JM., Oriol A., Morgades M., et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. Br J Haematol. 2008 Feb; 140 (4): 411-9.
- [56] Peyrade F, Jardin F, Gisselbrecht C. TI: Rituximab and reduced dose CHOP (R-MINI-CHOP) for patients over 80 years with diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) - groupe d'etude des lymphomes de l'adulte (GELA) study LNH03-7B [Abstract No. 853] Blood 2010 vol.116, no. 21.
- [57] Sohn B., Yoon D., Kim S. et al. Outcomes in patients with primary gastric diffuse large B-cell lymphoma after rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone (R-CHOP) chemotherapy. J Clin Oncol 27, 2009 (suppl; abstr e19543). http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=30847, październik 2011.
- [58] Cao Y., Lin T., Wang S. et al. A phase II study of R-CHOP in treatment of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) subgroups. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 17540.

http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=40&abstractID=34501, październik 2011.

- [59] Kahl BS., Go RS., Rodrigues G. et al. Phase II study of R-CHOP with GM-CSF cytokine support for elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): A Wisconsin Oncology Network study. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7566.
http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=40&abstractID=33935, październik 2011.

Opisy przypadków

- [60] Feldmann G., Nattermann J., Gerhardt T. et al. Partial remission of a newly diagnosed diffuse large B-cell Non-Hodgkin's lymphoma in a hemodialysis patient after administration of immuno-chemotherapy with rituximab-CHOP. Int J Lab Hematol. 2007 Dec; 29 (6): 469-73.
- [61] Beltran BE., Castillo JJ., Morales D., et al. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly: a case series from Peru. Am J Hematol. 2011 Aug; 86 (8): 663-7.

Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy)

- [62] Keating GM. Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. Drugs. 2010 Jul 30; 70(11): 1445-76.
- [63] Fang C., Xu W., Li JY. A systematic review and meta-analysis of rituximab-based immunochemotherapy for subtypes of diffuse large B cell lymphoma. Ann Hematol. 2010 Nov; 89 (11): 1107-13.
- [64] Gao G., Liang X., Jiang J. et al. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Acta Oncol. 2010; 49 (1): 3-12.
- [65] Cheung MC., Haynes AE., Meyer RM. et al. Rituximab in lymphoma: a systematic review and consensus practice guideline from Cancer Care Ontario. Cancer Treat Rev. 2007 Apr; 33 (2): 161-76.
- [66] Knight C., Hind D., Brewer N. et al. Rituximab (MabThera) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2004; 8 (37): 1-96.
- [67] Plosker GL., Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. Drugs. 2003; 63 (8): 803-43.
- [68] National Institute for Clinical Excellence. Rituximab for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE). Technology Appraisal Guidance 652003.
- [69] Cvetković RS., Perry CM. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. Drugs. 2006; 66 (6): 791-820.
- [70] Lanini S., Molloy AC., Fine PE. et al. Risk of infection in patients with lymphoma receiving rituximab: Systematic review and meta-analysis. BMC Medicine 2011 9 Article Number 36.

Inne informacje odnalezione przez analityków AOTM:

- [71] Belada, D., L. Smolej, M. Hrudkova, P. Stepankova, A. Slykorova, P. Zak, J. Bukac, and J. Maly. 2007. Addition of rituximab significantly improves outcomes in patients with diffuse large B-cell lymphoma-a single-center, retrospective study. Acta Medica.(Hradec.Kralove) 50:113-118.
- [72] Feugier, P., J. M. Virion, H. Tilly, C. Haioun, G. Marit, M. Macro, D. Bordessoule, C. Recher, M. Blanc, T. Molina, P. Lederlin, and B. Coiffier. 2004. Incidence and risk factors for central nervous system occurrence in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma: influence of rituximab. Ann.Oncol. 15:129-133.
- [73] Hamilton, A. S. 2011. Quality of life research: adding an important dimension to the evaluation of therapeutic outcomes. Leuk.Lymphoma 52:353-354.
- [74] Kelesidis, T. D. 2011. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. International Journal of Infectious Diseases 15:e2-e16.

-
- [75] Lai, G. G., S. T. Lim, M. Tao, A. Chan, H. Li, and R. Quek. 2009. Late-onset neutropenia following RCHOP chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma. *Am.J.Hematol.* 84 :414-417.
- [76] Niitsu, N., Y. Hagiwara, K. Tanae, M. Kohri, and N. Takahashi. 2010. Prospective analysis of hepatitis B virus reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma after rituximab combination chemotherapy. *J.Clin.Oncol.* 28:5097-5100.
- [77] Tai, W. M., J. Chung, P. L. Tang, Y. X. Koo, X. Hou, K. W. Tay, R. Quek, M. Tao, and S. T. Lim. 2011. Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post-rituximab. *Ann.Hematol.* 90:809-818.
- [78] Villa, D., J. M. Connors, T. N. Shenkier, R. D. Gascoyne, L. H. Sehn, and K. J. Savage. 2010. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: the impact of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy. *Ann.Oncol.* 21:1046-1052.
- [79] Yamamoto, W., N. Tomita, R. Watanabe, Y. Hattori, Y. Nakajima, R. Hyo, C. Hashimoto, S. Motomura, and Y. Ishigatsubo. 2010. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur.J.Haematol.* 85:6-10.

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 z Ministerstwem Zdrowia
- AW-7. Korespondencja z NFZ
- AW-8. Korespondencja z Roche
- AW-9. Stanowiska eksperckie
- AW-10. MabThera ChPL
- AW-11. Rekomendacje kliniczne i finansowe
- AW-12. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych
- AW-13. Lista zgodności z wytycznymi
- AW-14. EPAR_badanie PRIMA
- AW-15. Scientific Discussion, EMEA 2005
- AW-16. Komunikaty bezpieczeństwa
- AW-17. Literatura