



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy
wykorzystaniu produktu leczniczego
Mabthera[®] (rytuksymab)**
- rytuksymab w monoterapii u chorych
na nieziarnicze chłoniaki
grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania
w przypadku oporności na chemioterapię
lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0449

Warszawa, luty 2012

W przygotowaniu raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM: [redacted] oraz Działu Metodologii, Informacji Naukowej i Szkoleń Wydziału Biura Obsługi Rady Konsultacyjnej – [redacted]

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

[redacted]

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

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

[redacted]

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

Dodatkowo zwrócono się z prośbą o opinię ekspercką do stowarzyszenia zrzeszającego pacjentów [redacted]

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
CNS	ang. <i>Central Nervous System</i> – centralny układ nerwowy
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
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
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 płaszcza
MD	ang. <i>mean difference</i> - średnia różnic

mCR	ang. <i>molecular Complete Response</i> - molekularna Odpowiedź Całkowita
mRR	ang. <i>molecular Remission Rate</i> - odsetek Remisji Molekularnych
n/d	nie dotyczy
NHL	ang. <i>Non-Hodgkin's Lymphoma</i> - chłoniak nieziarniczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego.
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> - liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu.
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> - iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie eksponowanej na dany czynnik lub interwencję i szansy wystąpienia tego stanu w grupie nieeksponowanej (kontrolnej).
ORR	ang. <i>Overall Response Rate</i> - ogólna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>Overall Survival</i> - całkowity czas przeżycia
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p	Wartość p/współczynnik istotności statystycznej - prawdopodobieństwo, z jakim zaobserwowana lub większa różnica pomiędzy badanymi grupami może być dziełem przypadku, przy założeniu, że w rzeczywistości różnica ta nie istnieje.
PBL	Przewlekła białaczka limfatyczna, chłoniak plazmablastyczny (ang. <i>plasmablastic lymphoma</i>)
PD	and. <i>progressive disease</i> - progresja choroby
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
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	rytuksymab + fludarabina + cyklofosfamid + mitoksantron

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> - stabilna choroba
TTP	ang. <i>Time to Progression</i> – czas do progresji
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 ocenie.....	8
2.	Problem decyzyjny	10
2.1.	Problem zdrowotny.....	11
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	17
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	18
2.2.1.	Istotność ocenianej technologii medycznej.....	18
2.2.1.	Opis świadczeń alternatywnych.....	19
2.2.2.	Liczebność populacji wnioskowanej	19
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	20
2.3.1.	Interwencje	20
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	21
2.3.1.2.	Wskazania, których dotyczy ocena.....	21
2.3.1.3.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	22
2.3.1.4.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z ocenianą technologią	23
2.3.2.	Komparatory	23
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu wg ekspertów klinicznych	23
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić ocenianą interwencję wg ekspertów klinicznych	24
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych	25
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych	26
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych.....	27
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	28
3.	Opinie ekspertów	30
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	32
4.1.	Rekomendacje kliniczne	32
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	33
5.	Finansowanie ze środków publicznych.....	36
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	36
5.2.	Stan finansowania technologii ocenianej ze środków publicznych w innych krajach	38
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	40
6.1.	Analiza kliniczna	40
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	40
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	41
6.1.3.	Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych.....	42
6.1.4.	Wyniki analizy klinicznej	45

6.1.4.1. Skuteczność kliniczna.....	45
6.1.4.2. Bezpieczeństwo	49
6.2. Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia	59
7. Podsumowanie	60
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	60
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	61
8. Piśmiennictwo.....	68
9. Załączniki	70

1. Podstawowe informacje o ocenie

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

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

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej

Z pisma zlecającego: „**Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®).**” Doprecyzowanie zlecenia zgodnie z dalszą korespondencją z MZ: „**rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.**”

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
 - x w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ
- leków

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

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

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

Nie dotyczy

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

Priorytet zdrowotny – choroby nowotworowe

Data sporządzenia wniosku:

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku:

Nie dotyczy

Oceniana technologia medyczna:

Mabthera® (rytuksymab)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny):

Chłoniaki nieziarnicze – rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii

Zleceniodawca:

Ministerstwo 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, lub warunków jego realizacji** w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego *leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab)* na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych otrzymano pismem dnia 05.01.2010, znak: MZ-PL-460-8365-161/GB/09.

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

Pismem nr MZ-PLA-460-12508-21/GB/11 otrzymanym dnia 01.12.2011r. Minister Zdrowia wyznaczył 2-miesięczny termin na wydanie rekomendacji Prezesa AOTM w przypadku wskazań, odnośnie których zostały przekazane analizy HTA przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego. Wyjaśniono, iż dla każdego z wskazań oraz poszczególnych etapów terapii należy przygotować odrębny raport. W kolejnym piśmie nr AOTM/337/OT/073/125/11/█ z 19.01.2012r. Prezes AOTM zwrócił się z prośbą o zgodę na zaprezentowanie na posiedzeniu Rady Konsultacyjnej wszystkich raportów dotyczących stosowania rytuksymabu w leczeniu dwóch typów chłoniaków nieziarniczych – grudkowych i rozlanych – tak aby możliwe było uzyskanie stanowiska Rady w odniesieniu do jednego świadczenia opieki zdrowotnej: Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie chłoniaków złośliwych”, który to program obejmuje leczenie rytuksymabem pacjentów cierpiących na chłoniaki grudkowe i rozlane. W odniesieniu do jednego z zastosowań rytuksymabu w leczeniu chłoniaków grudkowych opisanych w w/w TPZ - monoterapia w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii - ze względu na brak analiz producenta raport oceniający zaproponowano opracować siłami wewnętrznymi AOTM jako raport skrócony, a więc zawierający analizę kliniczną na podstawie przeglądu systematycznego, opracowanie zagadnień ekonomicznych i skróconą analizą wpływu na budżet państwa, o ile dostępne będą dane z NFZ. Zaproponowano także koniec lutego 2012r. jako termin na przedstawienie wszystkich raportów na posiedzeniu Rady Konsultacyjnej. Do dnia składnia niniejszego raportu nie otrzymano decyzji z Ministerstwa Zdrowia

Zatem niniejszy raport dotyczy stosowania produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.

Stosowanie 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 jest zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

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

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

W ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” mogą być leczeni pacjenci zgodnie z kodem C82, u których występuje potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, a w **przypadku zastosowania monoterapii – oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznowa po chemioterapii**. Jak wynika ze schematu dawkowania zawartego w w/w TPZ, rytuksymab w leczeniu chłoniaków grudkowych podawany może być na kilku etapach choroby, a 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 – w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała podawanej w postaci wlewu dożylnego raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie.

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

- u świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni – 8 podań.
- u świadczeniobiorców chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.

Ocena świadczenia opieki zdrowotnej w odniesieniu do innych etapów leczenia chłoniaków nieziarniczych grudkowych dokonana w oparciu o 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 – została przedstawiona odpowiednio w raportach nr AOTM-OT-0291, AOTM-OT-0446 oraz AOTM-OT-0447. Natomiast ocena rytuksymabu w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 w oparciu o komplet analiz dostarczonych przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego – Zastosowanie produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (ang. *Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL*) z dodatnim antygenem CD20 (leczenie indukcyjne, I linia terapii) – została zawarta w raporcie nr AOTM-OT-0448.

Źródło: AW-1, AW-2

2.1. Problem zdrowotny

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

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

Klasyfikacja nieziarniczych nowotworów układu chłonnego wg WHO (wersja z 2008 r.) przyjmuje za podstawę diagnostyczną kryteria histologiczne, immunohistochemiczne, cytogenetyczne, molekularne oraz obraz kliniczny choroby. Uwzględnia także stopień dojrzałości komórki dającej początek rozrostowi nowotworowemu – pochodzące z komórek prekursorowych (limfoblastów), które dojrzewają w pierwotnych narządach chłonnych (szpik, grasica) i z komórek bardziej zróżnicowanych (limfocytów) wywodzących się z obwodowych narządów chłonnych (węzły chłonne, 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

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

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

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

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

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

Tab. 2. Stopniowanie patomorfologiczne chłoniaka grudkowego (FL)

Architektonika nacieku chłoniakowego	Stopień patomorfologiczny	Definicja
Grudkowy (Układ grudkowy stanowi > 75%) Grudkowy i rozlany	Stopień 1–2 (niski)	0–15 centroblastów w dużym polu widzenia
	Stopień 1	0–5 centroblastów w dużym polu widzenia
	Stopień 2	6–15 centroblastów w dużym polu widzenia

(Układ grudkowy stanowi 25–75%) Grudkowy ogniskowo (Układ grudkowy stanowi < 25%) *Rozlany (Układ grudkowy stanowi 0%)	Stopień 3 (wysoki)	> 15 centroblastów w dużym polu widzenia
	Stopień 3A	Centrocyty obecne
	Stopień 3B	Obecne wyłącznie centroblasty

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

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

Epidemiologia

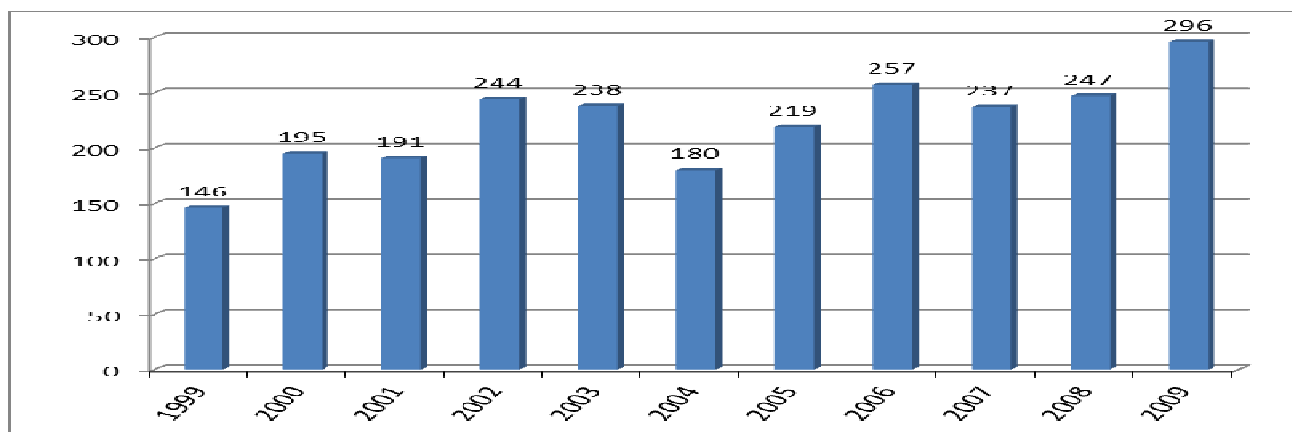
Poniżej przedstawione są dane epidemiologiczne w odniesieniu do chłoniaków nieziarniczych grudkowych uzyskane z Krajowego Rejestru Nowotworów (stan na listopad 2011 r.). Przy interpretacji tych danych należy mieć na uwadze fakt, że wartości prezentowane przez KRN są często niedoszacowane, ponadto w związku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

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

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

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

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

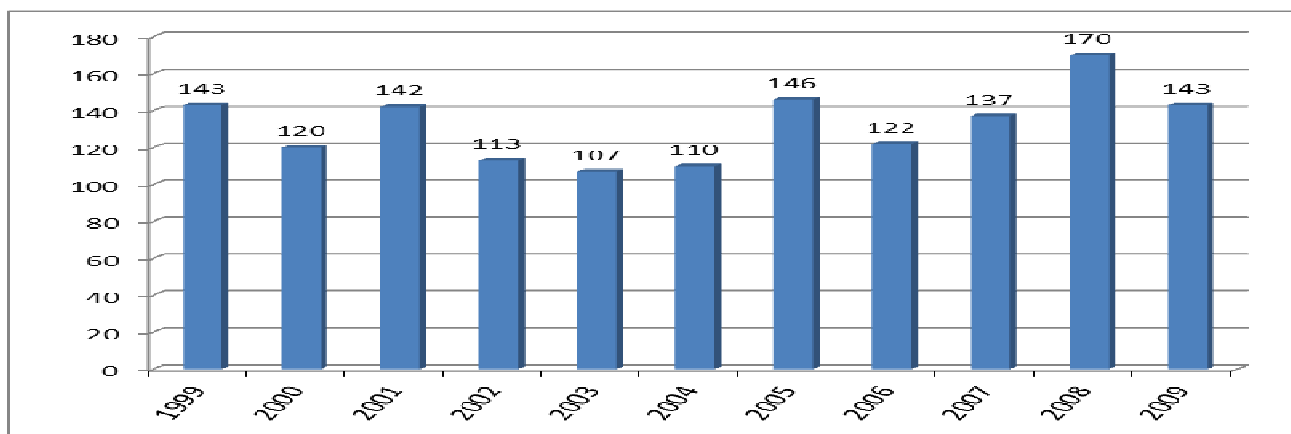


Roczne liczby zgonów na chłoniaka grudkowego dla rozpoznania C82 zgodnie z danymi KRN przedstawia tab. 4. oraz wykres 2 poniżej.

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

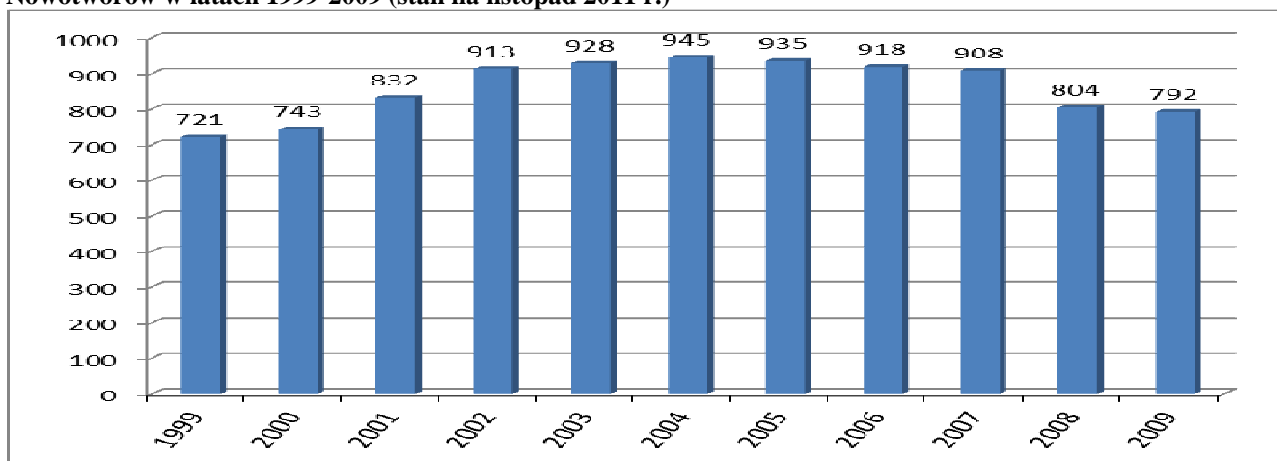
Rok	1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009	
Płeć	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K
Roczna liczba zgonów	88	55	64	56	87	55	72	41	65	42	57	53	74	72	66	56	74	63	93	77	76	67
Łącznie	143		120		142		113		107		110		146		122		137		170		143	
Wzrost/spadek w stosunku do roku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

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

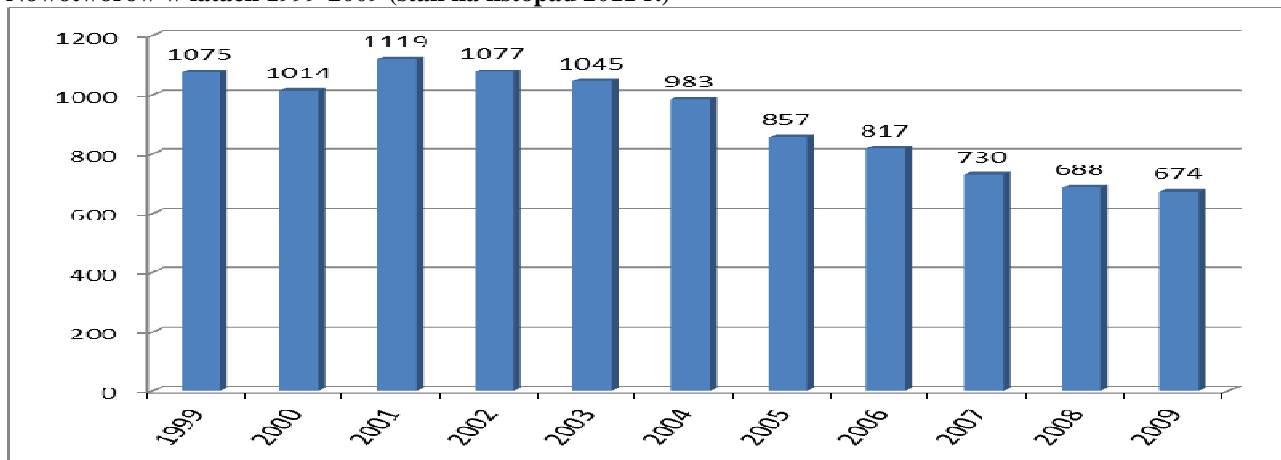


Ze względu na fakt, że pewna część chorych na chłoniaki grudkowe zamiast do kodu C82 może być zakwalifikowana do kodu C85, poniżej przedstawiono wykres 3 przedstawiający roczne liczby zachorowań oraz wykres 4 przedstawiający roczne liczby zgonów chorych zakwalifikowanych do kodu C85.

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



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



Etiopatogeneza

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

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

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

Rozpoznanie

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

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

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

Leczenie

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

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

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

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

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

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

Leczenie podtrzymujące rituksymabem wydłuża czas trwania ponownie uzyskanej remisji i przeżycie chorych, niezależnie od wcześniejszego zastosowania rituksymabu w leczeniu reindukcyjnym.

Leczenie choroby nawrotowej:

- w przypadku nawrotu choroby należy ponownie ustalić, czy istnieją wskazania do leczenia przeciwnowotworowego, analogicznie jak przed podjęciem leczenia pierwszej linii;
- priorytetowym postępowaniem jest włączenie chorego do kontrolowanego badania klinicznego;
- wybór metody leczenia jest indywidualny, w zależności od aktualnej sytuacji klinicznej. Jeżeli istnieje prawdopodobieństwo uzyskania ponownej remisji, należy rozważyć opcje leczenia reindukcyjnego, analogicznie jak w pierwszej linii. Aktywność immunochemioterapii w leczeniu drugiej linii jest większa od samej chemioterapii;
- **w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudek w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania istnieje możliwość stosowania rituksymabu w monoterapii;**
- autotransplantacja komórek krwiotwórczych po leczeniu mieloablacyjnym jest standardową metodą postępowania konsolidującego w 2 lub 3 remisji choroby (całkowitej lub częściowej) u chorych kwalifikujących się do tej metody leczenia, czyli osób młodych, w przypadkach wczesnego nawrotu (< 6 miesięcy remisji) oraz średniego lub wysokiego ryzyka;


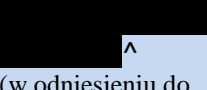
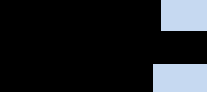
- autotransplantację w pierwszej całkowitej remisji można rozważać jako opcję leczenia konsolidującego w przypadkach średniego lub wysokiego ryzyka w chwili rozpoznania;
- allotransplantację komórek krwiotwórczych od zgodnego dawcy rodzinnego lub osoby niespokrewnionej po pełnej lub zredukowanej mieloablacji można rozważać jako opcję w drugiej lub kolejnej remisji choroby (całkowitej lub częściowej);
- w przypadkach nawrotu opornego na leczenie niewskazane jest dążenie do wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych — auto- lub allogenicznych, poza kontrolowanym badaniem klinicznym;
- leczenie podtrzymujące rituksymabem (w dawce 375 mg/m² i.v. co 2-3 miesiące x12–8 2 lata leczenia) wydłuża czas trwania ponownie uzyskanej remisji i przeżycie chorych, niezależnie od wcześniejszego zastosowania rituksymabu, w leczeniu reindukcyjnym;
- dodatkową opcję stanowi radioimmunoterapia z zastosowaniem tiuksetanu ibritumomabu znakowanego itrem 90, którą można rozważać w każdej fazie leczenia drugiej lub kolejnej linii, zwłaszcza jeżeli nie planuje się autotransplantacji komórek krwiotwórczych.

Źródło: 2, 18, 29, 32

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

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

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

	Przedwczesny zgon	Niezdolność do samodzielnej egzystencji 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)	X	X	X	X	X

nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)					
	■		■	■	■
	■	■	■	■	■
	X***	X***	X***	X***	X***
	X				
	X				

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

*uzasadnienie: "chłoniaki nieziarnicze są chorobami o śmiertelnym przebiegu bez leczenia"

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

***uzasadnienie: „nie leczony lub nieskutecznie leczony chłoniak grudkowy oporny na leczenie I linii lub we wznowie prowadzi do stopniowego pogorszenia stanu ogólnego z upośledzeniem funkcjonowania społecznego pacjenta we wszystkich obszarach życia i w konsekwencji prowadzi do przedwczesnego zgonu”

Źródło: AW-5

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

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

2.2.1. Istotność ocenianej technologii medycznej

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

Tab. 6. Istotność ocenianej technologii wg ekspertów klinicznych

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

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

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

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

****uzasadnienie: „

Źródło: AW-5

2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych

Leczenie chłoniaków nieziarniczych zostało opisane w pkt. 2.1. W rozpatrywanym wskazaniu klinicznym świadczeniami alternatywnymi są technologie medyczne/postępowania stosowane bez rytuksymabu oraz obserwacja rozumiana również jako opieka paliatywna w przypadku nieskuteczności jakichkolwiek innych metod leczniczych niż rytuksymab w monoterapii. Technologie te zostały opisane w punkcie 2.3.2.

2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

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

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

Zapisy TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” wskazują, że rytuksymab w leczeniu chłoniaków grudkowych może być podawany na kilku etapach choroby (patrz pkt 2 niniejszego raportu), jednakże na podstawie danych liczbowych z DGL NFZ nie można wywnioskować, ilu pacjentów cierpiących na chłoniaka grudkowego zgodnie z kodem C82 otrzymało lek w ramach monoterapii, który to przypadek rozpatrywany jest w niniejszym raporcie.

Źródło: 17, 29

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-5

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

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

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L01X C02, przeciwciała monoklonalne.

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

Wskazania rejestracyjne:

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

- Terapia skojarzona - zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli.
- Leczenie podtrzymujące:
 - chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe - zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.
 - chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie - zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.
- **Monoterapia** - chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie - zalecana dawka produktu MabThera w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii wynosi **375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożyłnej raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.**

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

Przeciwwskazania:

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

Źródło: AW-4

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). Jedynym wówczas wskazaniem rejestracyjnym była monoterapia rytuksymabem u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. W późniejszym czasie produkt uzyskiwał rozszerzenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o kolejne wskazania.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne na czas nieokreślony.

Źródło: AW-4

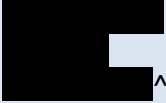
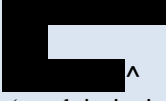


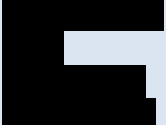
2.3.1.2. Wskazania, których dotyczy ocena

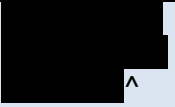
Nieziarniczne chłoniaki grudkowe - rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarniczne chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.

2.3.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

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

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

	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie
 (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarnicznych i wszystkich etapów ich leczenia)	Wszystkie chłoniaki nieziarniczne z komórek B z ekspresją cząsteczki CD20 (tj. wyłączając szpiczaka plazmocytozy, ale włączając makroglobulinemię Waldenstroema). Obejmuje to rocznie w Polsce parę tysięcy ludzi, przy czym chorobowość jest tu trudno określić, gdyż nie prowadzone są statystyki. Ponadto, niektóre przypadki chłoniaka Hodgkina (z naciekiem limfocytów). Oprócz tego rytuksymab ma wskazania w nienowotworowych autoimmunizacyjnych chorobach krwi takich jak pierwotna małopłytkowość immunizacyjna, niedokrwistość autoimmunohemolityczna i takich chorych, którzy mogą skorzystać z działania tego leku (stosowany jest on głównie w przypadkach opornych na inne metody) jest między 100 a 200 rocznie.
 (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarnicznych i wszystkich etapów ich leczenia)	przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B (CLL/SLL), chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) NOS, lymphomatoid granulomatosis, 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 węzłowej, 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)
	
 (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarnicznych i wszystkich etapów ich leczenia)	Wnioskowana technologia medyczna (zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią lub w monoterapii) prócz chorych na chłoniaka grudkowego we wszystkich liniach i etapach terapii jest niezbędna w leczeniu chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, przewlekłej białaczki limfocytowej i w pozostałych postaciach chłoniaków B komórkowych: chłoniaka z komórek płaszczka, chłoniaka strefy brzeżnej, MALT, limfoplazmocytozy, Burkitta, makroglobulinemii Waldenstroema i złośliwych chorób immunoproliferacyjnych np. PTLD. W odniesieniu do opisu, chorobowość wynosi 16/100 000 (opis PT 8/2010 NFZ). Według danych Polskiej Badawczej Grupy Chłoniakowej PLRG, chłoniak grudkowy stanowi ok. 6% wszystkich BNHL. Daje to około 400 nowych chorych rocznie. Do leczenia I rzutu po wyłączeniu chorych poddanych dokładnej obserwacji (strategia <i>watch and wait</i>) przystąpi ok. 320 chorych. Leczenie podtrzymujące to 80-85% chorych poddanych terapii indukcyjnej (estymacja – ok. 250 chorych rocznie). Ze wznową procesu co roku leczymy kolejne 400 chorych, z których ¾ wymaga następnego leczenia podtrzymującego. Chłoniak rozlany z dużych komórek B, to ok. 1700 nowych zachorowań rocznie (wg badania PLRG 26% z chłoniaków), z których nie więcej niż 10% wymaga leczenia II rzutu przez planowanym ASCT. Pozostałe grupy wymagające terapii jak wyżej – 32% CLL (czyli nieco ponad 2000 zachorowań rocznie), 6% MCL (ok. 400 zachorowań), 6% MZL (Chłonia strefy brzeżnej). Pozostałe chłoniaki takie jak PTLD, należą do rzadkości – parędziesiąt zachorowań rocznie). Dane o częstości chłoniaków wzięto z Rejestru prowadzonego przez Polskie Towarzystwo Patologów, w oparciu o dane pochodzące bezpośrednio z pracowni histopatologicznych (ponad 16 000 przypadków, z

	kolejnych paru lat). Od powyższych liczb należy odjąć ok. 20%, ze względu na chorych, których stan w ogóle nie pozwala na podjęcie leczenia p-nowotworowego, i pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych.
	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). 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 płaszczka i chłoniak strefy brzeżnej), nie jest to jednak leczenie standardowe i liczba pacjentów kwalifikujących się do niego jest niemożliwa do oszacowania nawet w przybliżeniu.

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: AW-5

2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z ocenianą technologią

W omawianym wskazaniu rytuksymab nie był wcześniej oceniany przez AOTM.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

2.3.2. Komparatory

Komparatory dla monoterapii rytuksymabem w rozpatrywanym wskazaniu (chłoniak grudekowy w III-IV stopniu zaawansowania klinicznego z chemioopornością lub drugą lub kolejną wznową po chemioterapii) mogą być następujące:

- chemioterapia o innym składzie niż wcześniej stosowana
- immunochemioterapia
- transplantacja komórek krwiotwórczych
- radioimmunoterapia
- radioterapia
- obserwacja rozumiana jako opieka paliatywna w przypadku odstąpienia od leczenia

Powyższa lista nie jest pełna – komparatorem dla monoterapii rytuksymabem mogą być różne interwencje przeciwnowotworowe, przy czym należy rozważyć możliwości i stan pacjenta obciążonego wcześniej przebytymi terapiami.

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

Źródło: AW-5, AW-7

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

Tabela poniżej przedstawia interwencje obecnie stosowane w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

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

	Opinia
<p>█[^]</p> <p>(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)</p>	<p>Rytuksymab jest stosowany w ramach programu terapeutycznego w chłoniaku rozlanym z komórek B i zapisy programy eliminują niesłusznie wielu chorych. Obowiązek podania rytuksymabu z programem CHOP eliminuje chorych z przeciwwskazaniami antracyklin. To samo dotyczy leczenia nawrotów tego chłoniaka, gdzie również istnieje celowość zastosowania rytuksymabu, ale w skojarzeniu np. DHAP.</p>
<p>█[^]</p> <p>(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)</p>	<p>Immunochemioterapia wielolekowa (z rytuksymabem), chemioterapia wielolekowa, intensywna submieloablacyjna immunochemioterapia wielolekowa (z wysokimi lub średnimi dawkami metoteksu +/- arabinozydu cytozyny), intensywna mieloablacyjna chemio+/-radioterapia z przeszczepieniem szpiku (auto-, allo-), radioterapia (uzupełniająca) okolic zajętych (IRTF), radioterapia paliatywna, monoterapia lekiem alkilującym, bendamustyna +/- rytuksymab, monoterapia rytuksymabem +/- kortykosteroidy, wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP), Alemtuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem purynowym, ofatumumab w monoterapii, eradykacja <i>Helicobacter pylori</i>, leczenie dokanałowe (metoteksat, arabinozyd cytozyny wolny lub w postaci liposomowej), lub dokomorowe w skojarzeniu z leczeniem systemowym</p>
<p>█</p> <p>(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)</p>	<p>- strategia watch and wait u około 1/3 nowo rozpoznanych chorych na FL - schematy rytuksymab – chemioterapia (CVP, CHOP, FC, chlorambucil, bendamustyna, FMC), rytuksymab w monoterapii w leczeniu podtrzymującym i w pewnych przypadkach wznowy lub oporności wraz z leczeniem podtrzymującym.</p>
█	█
█	█
█	<p>Różne schematy chemioterapii w zależności od zastosowanego leczenia I linii oraz stanu ogólnego pacjenta (CHOP±rytuksymab, CVP/COP±rytuksymab, FC±rytuksymab, bendamustyna±rytuksymab, chlorambucyl, DHOP), ewentualnie, u wybranych pacjentów megachemioterapia wspomagana autoprzeszczepieniem komórek krwiotwórczych</p>
█	<p>Zazwyczaj stosuje się chemioterapię wg różnych schematów np. RCHOP, RCVP, FR, FCMR. Takie leczenie jest także rekomendowane przez NCCN (vide www.nccn.org ver. 1.2012). Rozważany jest także autologiczny i ewentualnie allogeniczny przeszczep szpiku</p>
█	<p>Najczęściej jak sądzę chemio immunoterapia składająca się z rytuksymabu (przy wrażliwości uprzedniej na rytuksymab) i chemioterapii lub radioimmunoterapii (Zevalin), stosuje się również autoprzeszczepianie z megachemioterapią.</p>

[^]ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: AW-5

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

Tabela poniżej przedstawia interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić ocenianą interwencję wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

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

	Opinia
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Można sobie wyobrazić stosowanie zamiast rytuksymabu innych przeciwciał anti-CD20, ale są one znacznie droższe. Poza tym, już obecnie w badaniach klinicznych są leki biopodobne i ich wprowadzenie powinno wiązać się ze zmniejszeniem ceny tego leku
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia) ^	Przeciwciała anti-CD20 nowej generacji w przypadku ich zarejestrowania i potwierdzenia skuteczności (np. GA-101)
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Brak jest alternatywnych technologii, które byłyby zgodne z europejskim i światowym standardem.
	Schematy polichemioterapii podane w tab. 8
	Nie widzę alternatywy dla zastosowania chemioimmunoterapii.
	Rytuksymab + bendamustyna, radioimmunoterapia, sama bendamustyna

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: AW-5

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

Tabela poniżej przedstawia najtańszą interwencję stosowaną w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

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

	Opinia
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia) ^	Najtańsza technologia to podanie chemioterapii bez rytuksymabu, co jednak jest znacząco mniej skuteczne.
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia) ^	Metody jak w tabeli 8 bez rytuksymabu.
	- stosowane do momentu wprowadzenia rytuksymabu schematy: CVP, FC lub CHOP

(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	- włączenie chorych do badań klinicznych
	Schematy mono- lub polichemioterapii podane w tab. 8
	Można zastosować sama chemioterapię ale kosztem skuteczności
	Nie ma, można stosować sama bendamustynę

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: AW-5

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

Tabela poniżej przedstawia najskuteczniejszą interwencję stosowaną w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

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

	Opinia
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Obecnie skojarzenia rytuksymabu z chemioterapii są uważane za najbardziej skuteczne w leczeniu chłoniaków z komórek B.
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Metody jak w tabeli 8.
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Dla większości wskazań brak jest alternatywnych technologii, które byłyby zgodne z europejskim i światowym standardem. Ewentualną alternatywą dla leczenia podtrzymującego w chłoniakach o niższej dynamice może być konsolidująca radioimmunoterapia.
	Jest to trudne do jednoznacznego określenia, ponieważ ta grupa pacjentów jest bardzo niejednorodna, i dlatego opublikowane dotychczas wyniki badań są trudne do porównania. Można ogólnie stwierdzić, że wyniki leczenia rytuksymabem w monoterapii są porównywalne albo lepsze w stosunku do typowych schematów polichemioterapii. Wynika to m.in. z małej toksyczności wnioskowanego leku, co równoważy lepszą bezpośrednią odpowiedź uzyskaną kosztem większych działań niepożądanych za pomocą typowych schematów polichemioterapii. Referencje bibliograficzne np. Ghielmini i wsp. Blood 2004, 103, 4416-4423, Hainsworth i wsp., J Clin Oncol 2005, 23, 1088-1095,

	Dreyling M. i wsp. Ann Oncol. 2011, 22 suppl. 5, vi59-vi63.
	Jak w tabeli 8 i 31
	NCCN Guidelines – Non Hodgkin’s Lymphomas, version 1.2012. Treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma. UpToDate version 19.3, 2012. Martinelli G I wsp. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single – agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. Journal of Clinical Oncology 28:4480 – 84, 2010.

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: AW-5

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

Tabela poniżej przedstawia interwencję rekomendowaną w wytycznych postępowania wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

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

	Opinia
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Zalecane leczenie to skojarzenie rytuksymabu z chemioterapią. Zalecenia Polskiej Unii Onkologii.
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia) ^	Metody jak w tabeli 8.
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Dla większości wskazań brak jest alternatywnych technologii, które byłyby zgodne z europejskim i światowym standardem. Ewentualną alternatywą dla leczenia podtrzymującego w chłoniakach o niższej dynamice może być konsolidująca radioimmunoterapia.
	Schematy mono- lub polichemioterapii (ewentualnie megachemioterapia wspomagana autoprzeszczepieniem komórek krwiotwórczych), w zależności od zastosowanego leczenia I linii, czasu trwania remisji (wczesna <i>versus</i> późna wznowa) oraz stanu ogólnego pacjenta
	Jak w tabeli 8 i 31
	Jak w tabeli 11

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: AW-5

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

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

Nr Stanowiska RK oraz Rekomendacji Prezesa	Data	Świadczenie	Wskazanie	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko RK nr 40/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 30/2011	23.05.2011	Zevalin (ibrytumomab tiuksetan)	Chłoniaki grudkowe	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) 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 niezłośliwy	Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem niezłośliwym, 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 niezłośliwym, 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 2009r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09).

Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) – *rytuksymab w AOTM-OT-0449 monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudek w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii*

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.	-
-----------------------------	------------	---	--	---

Źródło: <http://www.aotm.gov>.

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

Nr Stanowiska RK oraz Rekomendacji Prezesa AOTM	Data	Wskazanie	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko RK nr 94/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 79/2011	07.11.2011	Reumatoidalne zapalenie stawów	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)” pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny.	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)”. Jednocześnie warunkiem pozostawienia aktualnego sposobu finansowania przedmiotowej terapii jest znaczne obniżenie ceny produktu leczniczego.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 110/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 90/2011	19.12.2011	Przewlekła białaczka limfocytowa	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej zawartego w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów „podanie rytuksymabu we wskazaniu leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby”. Nie jest również rekomendowana zmiana poziomu lub sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.

Źródło: <http://www.aotm.gov>

3. Opinie ekspertów

Stanowiska własne w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii:

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

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

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

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

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

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

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Terapia tego rodzaju powinna być finansowana w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego

 (ekspert zgłosił konflikt interesów):

Jak w tabeli 31.

Chłoniak grudkowy i wielokomórkowy są najczęstszymi chłoniakami i dane z całej Polski winne być dostępne urzędowi centralnym. Jeśli nie to powinny się do tego przyznawać.

Źródło: AW-5

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska Unia Onkologii (PUO), 2009

Leczenie choroby nawrotowej:

- w przypadku nawrotu choroby należy ponownie ustalić, czy istnieją wskazania do leczenia przeciwnowotworowego, analogicznie jak przed podjęciem leczenia pierwszej linii;
- priorytetowym postępowaniem jest włączenie chorego do kontrolowanego badania klinicznego;
- wybór metody leczenia jest indywidualny, w zależności od aktualnej sytuacji klinicznej. Jeżeli istnieje prawdopodobieństwo uzyskania ponownej remisji, należy rozważyć opcje leczenia reindukcyjnego, analogiczne jak w pierwszej linii. Aktywność immunochemioterapii w leczeniu drugiej linii jest większa od samej chemioterapii;
- **w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania istnieje możliwość stosowania rytuksymabu w monoterapii;**
- autotransplantacja komórek krwiotwórczych po leczeniu mieloablacyjnym jest standardową metodą postępowania konsolidującego w 2 lub 3 remisji choroby (całkowitej lub częściowej) u chorych kwalifikujących się do tej metody leczenia, czyli osób młodych, w przypadkach wczesnego nawrotu (< 6 miesięcy remisji) oraz średniego lub wysokiego ryzyka;
- autotransplantację w pierwszej całkowitej remisji można rozważać jako opcję leczenia konsolidującego w przypadkach średniego lub wysokiego ryzyka w chwili rozpoznania;
- allotransplantację komórek krwiotwórczych od zgodnego dawcy rodzinnego lub osoby niespokrewnionej po pełnej lub zredukowanej mieloablacji można rozważać jako opcję w drugiej lub kolejnej remisji choroby (całkowitej lub częściowej);
- w przypadkach nawrotu opornego na leczenie niewskazane jest dążenie do wykonania transplantacji komórek krwiotwórczych — auto- lub allogenicznych, poza kontrolowanym badaniem klinicznym;
- leczenie podtrzymujące rituksymabem (w dawce 375 mg/m² i.v. co 2-3 miesiące x12–8 2 lata leczenia) wydłuża czas trwania ponownie uzyskanej remisji i przeżycie chorych, niezależnie od wcześniejszego zastosowania rituksymabu, w leczeniu reindukcyjnym;
- dodatkową opcję stanowi radioimmunoterapia z zastosowaniem tiuksetanu ibritumomabu znakowanego itrem 90, którą można rozważać w każdej fazie leczenia drugiej lub kolejnej linii, zwłaszcza jeżeli nie planuje się autotransplantacji komórek krwiotwórczych.

Źródło: AW-7, <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>

European Society for Medical Oncology (ESMO) 2010

Stadium III-IV

Indukcja:

- Dla większości pacjentów z zaawansowanym stadium III i IV brak ustalonej terapii. Ponieważ naturalny przebieg choroby charakteryzuje się spontanicznymi nawrotami w 25%

przypadków, chemioterapia powinna być zainicjowana tylko w przypadku wystąpienia symptomów, w tym symptomów B, upośledzenia hematopoezy, dużych zmian węzłowych, kompresji podstawowych organów, wodobrzusza, wysięku opłucnowego lub szybkiej progresji chłoniaka.

- Dla osiągnięcia pełnej remisji i wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, zastosowane powinny być: rytuksymab w kombinacji z chemioterapią [taką jak CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), CVP, programy oparte o analogi puryn: FC lub FM, bendamustin. Cztery prospektywne badania dla pierwszej linii leczenia i dwa dla leczenia ratunkowego, jak również wyniki metaanalizy potwierdziły, że w odpowiedzi na leczenie rytuksymabem, czas wolny od progresji choroby i całkowite przeżycie, ulegają znacznej poprawie.
- **Monoterapia z zastosowaniem rytuksymabu, radioimmunoterapii lub leków alkilujących są alternatywą w przypadku pacjentów małego ryzyka lub z przeciwwskazaniami dla intensywniejszej immunochemioterapii.**

Leczenie przy nawrotach choroby

Wybór terapii ratunkowej zależy od skuteczności poprzedniego leczenia. W przypadku wczesnych nawrotów (<12 miesięcy) należy stosować programy nie wykazujące odporności krzyżowej – fludarabina po CHOP. Rytuksymab należy dodać jeśli wcześniejsze leczenie z użyciem przeciwciał przyniosło ponad 12-miesięczną remisję. **Brak rekomendacji w przypadku stosowania rytuksymabu w monoterapii u chorych z nawracającą chorobą.**

Źródło: AW-6, http://annonc.oxfordjournals.org/content/20/suppl_4/iv119.full

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

Monoterapia rytuksymabem, zgodnie z ChPL, jest zalecana w leczeniu osób z nawrotowym lub opornym FL stadium III lub IV, gdy wszystkie alternatywne możliwości leczenia zostały wyczerpana (to jest, jeśli istnieje opór lub nietolerancja chemioterapii).

Źródło: AW-8, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA137guidance.pdf>

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

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

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

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

Źródło: AW-10, <http://cadth.ca/media/pdf/L0147%20Rituximab%20for%20Lymphoma%20final.pdf>

Francja, Haute Autorité de Santé (HAS), 2008

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

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

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

Źródło: AW-11, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/mabthera_ct_5656.pdf

Kanada, Cancer Care Ontario (CCO), 2006

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

Rytuksymab stosowany w monoterapii leczenia chłoniaka posiada korzystny profil skuteczności i toksyczności. Stosowany w skojarzeniu z trzema schematami chemioterapeutycznymi takimi jak: cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon (CVP), CHOP oraz fludarabiną, cyklofosfamidem i mitoksantronem (FCM), nie wydaje się znacząco zmienić toksyczność tych schematów. Rytuksymab powinien być podawany w dawce 375 mg/m² na początku każdego cyklu leczenia chemioterapii.

Źródło: AW-12,

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

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

Rytuksymab jest **rekomendowany**:

- **w monoterapii w leczeniu chłoniaka grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania u pacjentów opornych na chemioterapię lub w razie drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, jeśli inne formy leczenia nie przyniosły efektu;**
- w terapii podtrzymującej u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem;
- w skojarzeniu z chemioterapią jako terapia reindukcyjna u pacjentów z nawrotem chłoniaka grudkowego.

Mimo ograniczeń zastosowanego modelu i niepewności danych, stosowanie rytuksymabu w terapii podtrzymującej i jako terapia indukcyjna w skojarzeniu z chemioterapią po nawrocie choroby, można uznać za efektywne kosztowo. **Ocena efektywności kosztowej monoterapii rytuksymabem wymaga dalszych analiz.**

Źródło: AW-8, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA137guidance.pdf>

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

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

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

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

Tab. 15. Koszty refundacji substancji czynnej rituksymab w latach 2009-2011 w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” – według danych DGL NFZ

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

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

Tab. 16. Liczby pacjentów (niepowtarzalnych numerów Pesel), wskazań ICD-10 C82 i C83, kosztów refundacji w latach 2009 – 2011 w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych” dla substancji rituksymab

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

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

Tab. 17. 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. 18. 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-2

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

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

Tab. 19. Refundacja produktu leczniczego Mabthera we wskazaniu leczenie chłoniaków grudkowych w innych krajach (stan na 1 grudnia 2011 r.) zgodnie z informacjami otrzymanymi od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

Kraj	Chłoniak grudkowy (<i>follicular lymphoma</i>)			
	Leczenie chorych uprzednio nieleczonych	Leczenie podtrzymujące po I linii	Leczenie chorych z nawrotem choroby i chorych, u których wystąpiła oporność	Leczenie podtrzymujące

Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) – *rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii* AOTM-OT-0449

			na leczenie	
Austria	TAK	TAK	TAK	TAK
Belgia	TAK	TAK	TAK	TAK
Czechy	TAK	TAK	TAK	TAK
Dania	TAK	Brak danych	TAK	TAK
Estonia			TAK	TAK
Finlandia	TAK	TAK	TAK	TAK
Francja	TAK	TAK	TAK	TAK
Grecja	TAK	TAK	TAK	TAK
Hiszpania	Brak danych	Brak danych	TAK	TAK
Holandia	TAK	Brak danych	TAK	TAK
Irlandia	TAK	TAK	TAK	TAK
Litwa	TAK		TAK	TAK
Luksemburg	TAK	TAK	TAK	TAK
Łotwa	TAK		TAK	TAK
Niemcy	TAK	TAK	TAK	TAK
Norwegia	TAK	TAK	Brak danych	TAK
Portugalia	TAK	Brak danych	TAK	TAK
Rumunia	TAK			TAK
Słowacja	TAK			TAK
Słowenia	TAK		TAK	TAK
Szwajcaria	TAK	TAK	TAK	TAK
Szwecja	TAK	TAK	TAK	TAK
Węgry	TAK		TAK	TAK
Wielka Brytania	TAK	TAK	TAK	TAK
Włochy	Brak danych	Brak danych	TAK	TAK

Źródło: AW-3

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania od 1998 r. (data pierwszej rejestracji leku) do 28.11.2011 r. w bazach medycznych Pubmed, Embase, oraz Cochrane Library (The Cochrane Controlled Trials Register), przeprowadzonego przez analityków AOTM na potrzeby niniejszego raportu nie wyszukano badań porównawczych III fazy z zastosowaniem rytuksymabu u pacjentów opornych na chemioterapię lub u których stwierdzono drugą lub kolejne wznowy po chemioterapii. Odnaleziono jedynie badania jednoramienne i wobec braku dowodów wyższej jakości wyniki tych badań zostały przedstawione w niniejszym raporcie:

- 1 RCT II fazy, niezaślepienie, wieloośrodkowe (7 ośrodków), jednoramienne badanie oceniające monoterapię rytuksymabem w fazie indukcji u chorych z nawracającym lub odpornym na wcześniejsze terapię chłoniakiem grudkowym (*Maloney 1997*) – **badanie rejestracyjne 102-02**,
- 1 RCT III fazy, wieloośrodkowe (31 ośrodków), jednoramienne badanie oceniające monoterapię rytuksymabem w fazie indukcji u chorych z nawracającym lub odpornym na wcześniejsze terapię chłoniakiem grudkowym (*McLaughlin 1998*) – **badanie rejestracyjne 102-05**.

Powyższe badania zostały opisane w dokumentacji rejestracyjnej leku – Scientific Discussion, EMEA 2005.

Dodatkowo odnaleziono dwa badania wspierające ocenę efektywności klinicznej rytuksymabu w rozpatrywanym wskazaniu. Badania te nie są do końca porównywalne z podstawowymi badaniami rejestracyjnymi (inny schemat dawkowania leku w jednym badaniu, zastosowanie rytuksymabu we wcześniejszych etapach leczenia w drugim). Należy traktować je jedynie jako wspierające, a ich uwzględnienie ma głównie na celu zilustrowanie, iż możliwe jest stosowanie rytuksymabu także w innych konfiguracjach niż rozpatrywana w badaniach podstawowych. Badaniami tymi są:

- 1 RCT II fazy, otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie oceniające monoterapię rytuksymabem w fazie indukcji u chorych z nawracającym lub odpornym na wcześniejsze terapię chłoniakiem grudkowym z komórek B. W badaniu tym ilość przyjętych przez pacjenta dawek rytuksymabu wynosiła 8, a nie 4 jak w analizowanym wskazaniu podaje ChPL (*Piro 1999*)
- 1 RCT II fazy, badanie oceniało zastosowanie rytuksymabu u pacjentów z nawrotem choroby po skutecznej wcześniejszej terapii indukcyjnej wykorzystującej rytuksymab (*Davies 2000*). Zauważyć należy, że zgodnie z ChPL, monoterapię rytuksymabem w rozpatrywanym wskazaniu może być stosowana po niepowodzeniu chemioterapii, a nie immunochemioterapii.

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano także 9 opracowań wtórnych: *Onrust 1999, Plosker 2003, Sousou 2010, Kimby 2005, Aksoy 2009, Boye et al. 2003, Mohrbacher A. 2005, Solal-Celigny P. 2006, Lanini 2011* opisujących efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa rytuksymabu.

Selekcję publikacji zarówno na podstawie tytułów i abstraktów, jak i publikacji pełnotekstowych wykonywało równocześnie dwóch analityków (██████████). W razie niezgodności, decyzje o włączeniu do analizy danego dowodu podejmowano drogą dyskusji do czasu osiągnięcia konsensusu. Strategię wyszukiwania dowodów naukowych przeprowadzoną przez analityków AOTM przedstawia załącznik AW-16.

Tabela poniżej przedstawia metodykę analizy efektywności klinicznej AOTM.

Tab. 20. Zestawienie metodyki analizy efektywności klinicznej AOTM

Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Włączone badania kliniczne
Ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab), stosowanego w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudek w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii	Od 1998 do 28.11.2011	<p>Populacja: chorzy na FL, w fazie nawrotu lub oporności na chemioterapię bądź drugą kolejną wznową po chemioterapii</p> <p>Interwencja: Rytuksymab w monoterapii</p> <p>Komparatory: Wszystkie terapie alternatywne dla ocenianej</p> <p>Punkty końcowe: czas do niepowodzenia leczenia (TTF), czas do wystąpienia progresji choroby (TTP), czas przeżycia całkowitego (OS), czas do następnego leczenia chłoniaka (TNLT), czas trwania odpowiedzi na leczenie (RD), ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR), czas przeżycia wolny od choroby (DFS), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) i profil bezpieczeństwa</p>	<p>Badania podstawowe odnalezione przez analityków AOTM:</p> <p><u>1RCT (Maloney, 1997)</u> – jednoramienne badanie odpowiedzi na monoterapię rytuksymabem</p> <p><u>1RCT (McLaughlin, 1998)</u> – jednoramienne badanie odpowiedzi na monoterapię rytuksymabem</p> <p>Badania wspierające odnalezione przez analityków AOTM:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1RCT (<i>Piro 1999</i>) - jednoramienne badanie odpowiedzi na monoterapię rytuksymabem (8 dawek rytuksymabu zamiast 4) - 1RCT (<i>Davies 2000</i>) - jednoramienne badanie odpowiedzi na monoterapię rytuksymabem (włączono pacjentów po co najmniej jednej wcześniejszej terapii zawierającej rytuksymab) <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>w toku przeszukiwania nie brano pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badań odnoszących się do innych wskazań dla zastosowania rytuksymabu w leczeniu chłoniaka grudekowego jak: leczenie indukcyjne pacjentów wcześniej nieleczonych, leczenie podtrzymujące w przypadku nawrotów choroby, - badań biochemicznych/ immunologicznych, - badań nad dawkowaniem rytuksymabu.

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

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

Przy ocenie włączonych do analizy badań należy jednak zwrócić uwagę na podstawowe ograniczenie, jakim jest fakt, że badania te są badaniami nieporównawczymi, jednoramiennymi, więc nie można na ich podstawie jednoznacznie zinterpretować efektywności klinicznej ocenianej interwencji. Poza tym, populacje objęte rozważanymi badaniami nie są do końca spójne (patrz kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów). Wobec powyższego łączna interpretacja wyników powinna być ostrożna. Ponadto:

1. Do badania *McLaughlin 1998* nie włączano pacjentów ze zmianami nowotworowymi większymi niż 10cm średnicy. Uniemożliwia to ocenę leczenia rytuksymabem pacjentów z większymi zmianami masywnymi.
2. Z badania *Piro 1999* wykluczeni zostali pacjenci po więcej niż 4 przebytych wcześniej terapiach antynowotworowych. Stanowi to ograniczenie, ponieważ chłoniaki grudekowe należą do chorób

przewlekłych/nawracających, zdarzają się więc pacjenci z większą ilością przebytych wcześniej terapii indukcyjnych.

3. Badanie *Davies 2000* ogranicza analizowaną populację pacjentów tylko do tych, którzy w toku leczenia przebyli i wykazali odpowiedź na terapię zawierającą rytuksymab. Pozostałe kryteria włączenia i wykluczenia są analogiczne jak w pozostałych badaniach.

Warto ponadto zauważyć, że włączone badania pochodzą z drugiej połowy lat 90 XX wieku, kiedy standardy przeprowadzania i oceniania badań klinicznych były inne niż obecnie.

6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

Do analizy klinicznej włączono 2 otwarte badania kliniczne II fazy, jednoramienne (*Maloney 1997; McLaughlin 1998*) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 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. Chorzy w badaniach *Maloney 1997 i McLaughlin 1998* otrzymywali w ramach monoterapii rytuksymabem 4 wlewy dożylnie raz z tygodniu przez 4 kolejne tygodnie. Były to podstawowe badania, na podstawie których lek został zarejestrowany w rozważanym wskazaniu.

Dodatkowo włączono do analizy, jako wspomagające, dwa badania kliniczne II fazy, jednoramienne (*Davies 2000 i Piro 1999*). W badaniu *Piro 1999* zastosowano 8 dawek rytuksymabu w tygodniowych odstępach, natomiast w badaniu *Davies 2000* docelową populację stanowią pacjenci chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe z opornością na chemioterapię lub ze wznową, którzy przynajmniej raz przebyli terapię zawierającą rytuksymab i odpowiedzieli na nią.

Tabele poniżej przedstawiają charakterystykę badań włączonych do analizy klinicznej dla rytuksymabu w rozbiciu na badania podstawowe i wspomagające.

Tab. 21. Charakterystyka badań podstawowych włączonych do analizy klinicznej dla rytuksymabu

Badanie	Populacja	Interwencje porównywane i liczba pacjentów	Czas i schemat obserwacji	Punkty końcowe	Badanie
<i>Maloney 1997</i>	<p>Główne kryteria włączenia i wykluczenia</p> <p>Kryteria włączenia: dorośli z histologicznie stwierdzonym nawrotowym chłoniakiem grudkowym zostali zakwalifikowani jako nieodpowiadający na pierwszą chemioterapię. Średnia przewidywalna długość życia ≥ 3 miesiące.</p> <p>Kryteria wykluczenia: Seropozytywni wobec HIV i HBV z negatywnym wynikiem testu HAMA (Human Antimurine Antibody).</p>	<p>terapia indukcyjna: dawka 375mg/m² rytuksymabu, podawana raz w tygodniu, przez 4 tygodnie</p> <p>N = 37 pacjentów</p> <p>Badanie jednoramienne</p>	<p>Pacjenci byli monitorowani maksymalnie do 4 lat po rozpoczęciu terapii.</p> <p>Zmiany nowotworowe były mierzone poprzez badanie lekarskie, tomografię komputerową i radiologicznie.</p>	ORR, CR, PR, SD, PD, TTP	Jednoramienne, wieloośrodkowe (7 ośrodków) badania II fazy.
<i>McLaughlin 1998</i>	<p>Główne kryteria włączenia i wykluczenia</p> <p>Kryteria włączenia: dorośli z histologicznie stwierdzonym chłoniakiem grudkowym po nawrocie lub nieodpowiadający na poprzednie terapie. Musiały upłynąć przynajmniej 3 tygodnie po poprzedniej terapii i pacjenci nie mogli wykazywać żadnych negatywnych skutków poprzednich zabiegów.</p> <p>Kryteria wykluczenia: zdiagnozowana CLL (chronic lymphocytic leukemia), zmiany nowotworowe większe niż 10 cm średnicy.</p>	<p>terapia indukcyjna: dawka 375mg/m² rytuksymabu, podawana raz w tygodniu, przez 4 tygodnie</p> <p>N = 166 pacjentów</p> <p>Badanie jednoramienne.</p>	<p>Ocena rozwoju guza dokonywana była w 1 i 3 miesiącu po ostatniej infuzji, następnie co 3 miesiące przez 2 lata. Pacjenci, którzy pozytywnie odpowiedzieli na terapię, badani byli dalej co 6 miesięcy.</p>	ORR, CR, PR, TTP	Jednoramienne, wieloośrodkowe (31 ośrodków) badanie III fazy.

ORR - ogólna odpowiedź na leczenie; CR - całkowita odpowiedź na leczenie; PR - częściowa odpowiedź na leczenie; SD - Stabilizacja choroby ; PD - Progresa choroby; TTP – czas do progresji;

Tab. 22. Charakterystyka badań dodatkowych włączonych do analizy klinicznej dla rytuksymabu

Badanie	Populacja	Interwencje porównywane i liczba pacjentów	Czas i schemat obserwacji	Punkty końcowe	Badanie
<i>Piro 1999</i>	<p>Główne kryteria włączenia i wykluczenia</p> <p>Kryteria włączenia: pacjenci z histologicznie potwierdzonym chłoniakiem o niskim stopniu złośliwości lub chłoniakiem grudkowym z komórek B, u których wystąpił nawrót choroby lub</p>	<p>Terapia indukcyjna: dawka 375mg/m² rytuksymabu, podawana raz w tygodniu, przez 8</p>	<p>RTG klatki piersiowej i cytometria krwi obwodowej na początku badania, w tygodniu 2, 4, 8 i 12 i następnie w miesiącu 2, 6, 9 i 12.</p> <p>Tomografia komputerowa szyi, klatki piersiowej, brzucha i miednicy, a także badanie lekarskie i pomiar wyczuwalnej masy guza lub węzłów</p>	ORR, CR, PR, SD, PD, TTP	Jednoramienne, wieloośrodkowe badanie II fazy.

	<p>nie udało się podstawowe leczenie lub wykazywali progresję wymagającą dalszego leczenia, wykazujący następujące cechy: mierzalna zmiana nowotworowa, wyraźna populacja komórek CD20 + w węzłach chłonnych lub szpiku kostnym, wiek co najmniej 18-lat.</p> <p>Kryteria wykluczenia: więcej niż cztery nawroty po standardowej terapii (w tym chemioterapia, radioterapia, immunoterapia, i / lub autologiczny przeszczep szpiku kostnego), ciąża lub karmienie piersią, średnia przewidywalna długość życia ≤ 4 miesięcy.</p>	<p>tygodni</p> <p>N = 37 pacjentów</p> <p>Badanie jednoramienne.</p>	<p>chłonnych były przeprowadzone na początku badania, w tygodniu 9, i następnie w miesiącu 2, 6, 9 i 12.</p> <p>Dodatkowo po okresie 1 roku wykonywano co trzy miesiące przez cztery kolejne lata po leczeniu: badanie fizyczne i stan sprawności, pomiar zmian nowotworowych.</p> <p>Badania surowicy krwi i poziomu immunoglobulin zostały ocenione w 15, 18, 21 i 24 miesiącu po leczeniu.</p> <p>Ponadto cytometria przepływowa krwi obwodowej i tomografia komputerowa szyi, klatki piersiowej, brzucha i miednicy została przeprowadzona w 18 miesięcy po leczeniu, a następnie ponownie w miesiącu 24, 30, 36, 42 i 48.</p>		
<i>Davies 2000</i>	<p>Główne kryteria włączenia i wykluczenia</p> <p>Kryteria włączenia: Pacjenci z histologicznie potwierdzonym chłoniakiem o niskim stopniu złośliwości lub chłoniakiem grudkowym z komórek B, u których wystąpił nawrót choroby, po przynajmniej dwóch kursach leczenia (w tym jeden zawierający rytuksymab). Włączono tylko pacjentów, którzy wcześniej odpowiedzieli na terapię rytuksymabem. Dodatkowo w okresie 2 tygodni przed pierwszym podaniem rytuksymabu musieli wykazywać poziom hemoglobiny $\geq 8\text{g/dl}$, ilość granulocytów $\geq 1500/\mu\text{l}$, ilość płytek krwi $75000/\mu\text{l}$, poziom kreatyniny $\leq 2\text{mg/dl}$, bilirubina $\leq 2\text{mg/dl}$ i poziom alkalicznej fosfatazy maksymalnie 2x norma. Wiek ≥ 18 lat</p> <p>Kryteria wykluczenia: Ciąża lub karmienie piersią, średnia przewidywalna długość życia ≤ 4 miesięcy. Wykluczono pacjentów z aktywnym zakażeniem oportunistycznym, poważną chorobą nienowotworową lub po przebytej poważnej operacji.</p>	<p>Terapia indukcyjna:</p> <p>dawka 375mg/m^2 rytuksymabu podawana raz w tygodniu, przez 4 tygodnie</p> <p>N = 60 przypadków (58 pacjentów)</p> <p>Badanie jednoramienne.</p>	<p>Przeprowadzono badania laboratoryjne: hematologię i testy surowicy, zbadano poziomy immunoglobulin i wykonywano badanie moczu. Ocenę stanu choroby uwzględniającą: badanie lekarskie (wyjściowo, tydzień 4 i 8, oraz co 3 miesiące przez 2 lata, następnie co 6 miesięcy), RTG klatki piersiowej (wyjściowo), biopsja szpiku (wyjściowo i na potwierdzenie CR jeśli pozytywny na początku) i tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny (tydzień 4, a następnie 1 miesiąc po leczeniu, co 3 miesiące przez 2 lata, potem co 6 miesięcy). Ocenę stanu chorego z użyciem rezonansu magnetycznego lub CT wykonywano 28 dni po rozpoczęciu odpowiedzi na terapię. Próbkę surowicy były zbierane i analizowane pod kątem obecności HACA. Ponadto badana poziom chimerycznego przeciwciała w surowicy.</p>	ORR, CR, PR, SD, PD, TTP	Jednoramienne, badanie II fazy.

6.1.4. Wyniki analizy klinicznej

6.1.4.1. Skuteczność kliniczna

Badania podstawowe

Badanie 102-02 oraz **102-05** na podstawie *Scientific Discussion, EMEA 2005*.

W badaniu **102-02** – II fazy – łącznie badano 37 pacjentów. Badanie **102-05** nie było badaniem randomizowanym, porównawczym, ale zostało zdefiniowane jako badanie III fazy – łącznie badano 166 pacjentów. Ogółem 203 pacjentów (37 + 166 pacjentów) zostało włączonych do ww. prób klinicznych.

Pierwszorzędowym wskaźnikiem skuteczności w obu badaniach był całkowity odsetek odpowiedzi (**ORR = PR + CR**). Drugorzędowe parametry skuteczności wyznaczane były jedynie dla pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię. Punkty końcowe były zdefiniowane następująco:

CR – wymagane zaniknięcie wszystkich symptomów i oznak chłoniaka, włączając oczyszczenie szpiku kostnego, na przynajmniej 28 dni.

PR – wymagana redukcja $\geq 50\%$ zmian nowotworowych, brak dowodów na progresję choroby, na przynajmniej 28 dni.

Czas do wystąpienia progresji – mierzony od czasu pierwszej infuzji do czasu wystąpienia progresji.

Pacjenci nie wykazujący CR ani PR zakwalifikowani zostali jak niereagujący na terapię.

Wyniki badań – wskaźniki odpowiedzi na leczenie, czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie – przedstawiają poniższe tabele.

Tab. 23. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie w badaniach 102-05 i 102-02

Grupa pacjentów	Badanie	N	CR (%)	PR (%)	CR i PR (%)	95% CI (CR i PR)
Wyjściowa	102-02-II	37	3 (8%)	14 (38%)	17 (46%)	30 – 62 %
	102-05	166	10 (6%)	70 (42%)	80 (48%)	41 – 56 %
	Łącznie	203	13 (6%)	84 (41%)	97 (48%)	41 – 55 %
Oceniana*	102-02-II	34	3 (9%)	14 (41%)	17 (50%)	33 – 67 %
	102-05	151	9 (6%)	67 (44%)	76 (50%)	42 – 58 %
	Łącznie	185	12 (6%)	81 (44%)	93 (50%)	43 – 57 %

*Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 11% dla pacjentów podtypu „A” chłoniaka grudkowego (wg klasyfikacji International Working Formulation of Non-Hodgkin's Lymphoma for Clinical Usage jest to chłoniak z małych komórek B – *ang.* Small Lymphocytic Lymphoma), 57% dla pacjentów z FL; PR = częściowa odpowiedź, CR = pełna odpowiedź.

Tab. 24. Czas do pierwszej odpowiedzi na leczenie w badaniach 102-05 i 102-02

Badanie	Liczba pacjentów odpowiadających	Średni czas (dni)	Mediana czasu (dni)	Minimalny czas (dni)	Maksymalny czas (dni)
102-02-II	17	58.2	50	7	112
102-05	80	65.3	50	21	288
Łącznie	97	64	50	7	288

Tab. 25. Czas trwania odpowiedzi w badaniach 102-05 i 102-02

Badanie	Liczba pacjentów odpowiadających	Średni czas trwania (miesiące)	Mediana czasu trwania (miesiące)	Minimalny czas trwania (miesiące)	Maksymalny czas trwania (miesiące)
102-02-II	17	11.2+	8.6	2.6	26.2+
102-05	80	6.2+	6.5	0.9+	12.0+
Łącznie	97	7.0+	6.5+	0.9	26.2+

Estymator Kaplana-Meiera czasu do progresji (**TTP**) zastosowany dla wszystkich pacjentów włączonych do badania 102-05 i 102-02 i dla pacjentów którzy wykazali **CR** lub **PR** pokazał, że mediana **TTP** dla pacjentów odpowiadających na terapię nie została osiągnięta po medianie obserwacji wynoszącej 9,2 miesiąca.

Odsetek odpowiedzi (**ORR**) u pacjentów z nawrotowym lub opornym FL wyniósł 57%, podczas gdy **ORR** u pacjentów z chłoniakiem z małych komórek B wyniósł jedynie 11%. Podmiot odpowiedzialny dostarczył dodatkowe dane dotyczące 19 pacjentów z dużą masą guza (> 10 cm średnicy), które wykazały porównywalne **ORR** (63%) i prawdopodobieństwo zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych 3-4 stopnia (17%) w odniesieniu do populacji z nawrotowym lub opornym FL.

Podmiot na podstawie obserwacji długofalowej przedstawił zaktualizowane wyniki czasu trwania odpowiedzi oraz czasu do progresji pacjentów biorących udział w badaniach. Odsetek odpowiedzi pozostał bez zmian. Wobec tego rytuksymab wydaje się wykazywać taką samą skuteczność w długim okresie stosowania u pacjentów, u których zazwyczaj brak jest reakcji na konwencjonalną chemioterapię.

W publikacjach referencyjnych dla badań **102-02** oraz **102-05**, odpowiednio: *Maloney 1997* oraz *McLaughlin 1998*, brak dodatkowych danych ponad te, które zostały przedstawione w raporcie *Scientific Discussion, EMEA 2005*.

Źródło: AW-13

Badania dodatkowe

Piro 1999

Wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie drugiej fazy oceniające bezpieczeństwo i skuteczność leczenia rytuksymabem. Do badania włączeni zostali pacjenci z histologicznie potwierdzonym chłoniakiem o niskim stopniu (ang. low grade) lub chłoniakiem grudkowym z komórek B, u których wystąpił nawrót choroby, nie powiodło się leczenie lub wykazywali progresję wymagającą dalszego leczenia. W badaniu wzięło udział trzydziestu siedmiu pacjentów z medianą wieku 55 lat. **Podawano rytuksymab w monoterapii, 8 dawek (375mg/m²), raz w tygodniu przez 8 kolejne tygodni**, co stanowi różnicę w stosunku do badań podstawowych (4 dawki co tydzień przez 4 tygodnie).

Badano następujące punkty końcowe:

CR - całkowita odpowiedź - brak widocznych oznak choroby (definiowane jako wszystkie węzły chłonne widoczne na CT są mniejsze niż 1 cm x 1 cm, każdy węzeł, który był wyczuwalny na badaniu lekarskim nie może już być wyczuwalny lub wyniki biopsji muszą być negatywne, szpik kostny (jeśli był pozytywny na początku badania) musi być histologicznie ujemny dla chłoniaka, wątroba i śledziona (jeśli występowały zaburzenia na początku badania) powinna powrócić do stanu normalnego.

PR - częściową odpowiedź – spadek o $\geq 50\%$ rozmiaru zmian nowotworowych, brak jednoczesnego wzrostu i tworzenia nowych zmian

SD – choroba stabilna - pacjenci, którzy nie wykazują co najmniej 50% wzrostu lub spadku wszystkich mierzonych zmian

PD – choroba postępująca – każda pojedyncza obserwacja 50% wzrostu mierzonych zmian lub pojawienie się nowych zmian.

Klasyfikacja do poszczególnych grup została potwierdzona przez ponowną ocenę 28 dni po pierwszym badaniu.

Czas do progresji i czas trwania odpowiedzi były mierzone od pierwszego wlewu i obserwacji reakcji, do czasu progresji

Sumaryczne wyniki skuteczności klinicznej przedstawia tabela poniżej.

Tab. 26. Sumaryczna efektywność kliniczna w badaniu Piro 1999

Grupa pacjentów	N	CR (%)	PR (%)	CR + PR (%)	95% CI (CR +PR)
ITT	37	5 (14)	16 (43)	21 (57)	41% - 73%
zweryfikowane	35	5 (14)	16 (46)	21 (60)	44% - 76%

Biorąc po uwagę analizę ITT, z 37 zakwalifikowanych do leczenia pacjentów u 5 (14%) stwierdzono **CR**, a u 16 (43%) **PR**, co dało ogólny odsetek odpowiedzi równy 57%. Dwóch pacjentów, którzy nie ukończyli 8 podań rytuksymabu z powodu działań niepożądanych (reakcji związanej z infuzją i wysypka) zostało wykluczonych z oceny skuteczności. W grupie pozostałych 35 pacjentów 14% (5 z 35) wykazało **CR** i 46% (16 z 35) **PR**. Ogólny wskaźnik odpowiedzi (**ORR**) wyniósł 60%. Średnia redukcja rozmiaru największej zmiany masywnej wyniosła 62% (100% dla grupy CR, 79% dla PR i 42% dla SD – definiowanej jako brak przynajmniej 50% zmiany rozmiaru mierzonych zmian).

Mediana czasu trwania odpowiedzi wśród 21 pacjentów z pozytywną (CR + PR) odpowiedzią nie została osiągnięta po 13,4 miesiącach (zakres 2.5 - 32.4 miesięcy). Do 19,4 miesiąca obserwacji (zakres 5.3 - 34.5 miesięcy) mediana czasu do progresji dla pacjentów z odpowiedzią nie została osiągnięta. Dodatkowo, u większości pacjentów nie wykazujących odpowiedzi nastąpiło czasowe lub trwałe obniżenie intensywności objawów związanych z chorobą (w publikacji nie sprecyzowano, co oznacza obniżenie intensywności objawów). Pacjenci z większą masą guza gorzej reagowali na leczenie - odpowiedziało odpowiednio 68% pacjentów ze zmianami <5 cm, 45% pacjentów ze zmianami od 5 do 7 cm, natomiast tylko 25% pacjentów ze zmianami > 7 cm. Różnice te nie były istotne statystycznie .

Źródło: 27

Davies 2000

Badanie II fazy, sprawdzało skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa rytuksymabu. Do badania włączeni zostali pacjenci z histologicznie potwierdzonym chłoniakiem o niskim stopniu (*ang.* low-grade) lub chłoniakiem grudkowym z komórek B, u których wystąpił nawrót choroby. **Włączano pacjentów po przynajmniej dwóch kursach leczenia (w tym jeden zawierający rytuksymab), którzy wcześniej odpowiedzieli na terapię rytuksymabem.** Populacja docelowa różni to badanie od badań podstawowych (gdzie wymagana była oporność na chemioterapię lub druga i kolejna wznowa po chemioterapii).

Mediana czasu od ostatniego podania rytuksymabu wyniosła 14,5 miesiąca (zakres 3,8 - 35,6 miesięcy). Mediana wieku dla włączonych do badania wyniosła 56 lat (zakres 31- 81 lat). Dawka 375mg/m² rytuksymabu podawana raz w tygodniu przez 4 tygodnie (w sumie 4 infuzje). Do badania włączono 58 pacjentów, z czego 2 było ponownie leczonych w ramach badania (wykazali zdarzenia nieporządane związane z infuzją, z tego powodu wykluczano ich z badania, po ustaniu objawów pacjentów tych ponownie włączono do badania), istnieje więc 60 numerów pacjentów. Oceniano wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali 4 pełne wlewy rytuksymabu i spełnili wszystkie kryteria włączenia do badania. Definicje punktów końcowych są następujące:

CR - całkowita odpowiedź - brak widocznych oznak choroby (definiowane jako wszystkie węzły chłonne widoczne na CT są mniejsze niż 1 cm x 1 cm, każdy węzeł, który był wyczuwalny na badaniu lekarskim nie może już być wyczuwalny lub wyniki biopsji muszą być negatywne, szpik kostny (jeśli był pozytywny na początku badania) musi być histologicznie ujemny dla chłoniaka, wątroba i śledziona (jeśli występowały zaburzenia na początku badania) powinna powrócić do stanu normalnego.

PR - częściową odpowiedź - spadek o $\geq 50\%$ rozmiaru zmian nowotworowych, brak jednoczesnego wzrostu i tworzenia nowych zmian

SD - choroba stabilna - pacjenci, którzy nie wykazują co najmniej 50% wzrostu lub spadku wszystkich mierzonych zmian

PD - choroba postępująca - każda pojedyncza obserwacja 50% wzrostu mierzonych zmian lub pojawienie się nowych zmian.

TTP - czas do progresji - przedstawiono wyniki dla pacjentów odpowiadających na terapię, aby możliwe było porównanie wyników z innymi pracami dotyczącymi rytuksymabu.

DR - czas trwania odpowiedzi -

Klasyfikacja do poszczególnych grup została potwierdzona przez ponowną ocenę 28 dni po pierwszym badaniu.

Sumaryczne wyniki skuteczności klinicznej przedstawia tabela poniżej.

Tab. 27. Sumaryczna efektywność kliniczna w badaniu Davies 2000

Grupa	Liczba	CR (%)	PR (%)	CR i PR (%)	95% CI (CR i PR)
ITT	60	6 (10)	17 (28)	23 (40)	26-51 %
Zweryfikowane	57	6 (11)	17 (30)	23 (38)	28-53 %

Z grupy 60 badanych przypadków 2 nie otrzymały wszystkich 4 dawek rytuksymabu (oba te przypadki odnoszą się do jednego pacjenta, który był ponownie leczony w ramach badania i otrzymał pojedynczy wlew w ramach każdej terapii). Pozostałe 58 pacjentów otrzymało pełne 4 dawki. Dodatkowo jeden pacjent został wykluczony z powodu zbyt małego rozmiaru guza. Analizowano więc 57 przypadków. **ORR** wyniosło 40% - 23 z 57 pacjentów - z czego 6 z **CR** i 17 z **PR**. **ORR** zgodnie z ITT dla grupy 60 badanych wyniósł 38%. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 49 dni. Dla pacjentów z pozytywną odpowiedzią na terapię nie osiągnięto mediany dla **DR** i **TTP**. Szacunkowe wartości w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera wynosiły: **DR** 17,8 miesiąca (zakres 5,41 – 26,6 miesięcy), **TTP** 16,3 miesiąca (zakres 3,71 – 25,1 miesiąca). Wielkość guza zmniejszyła się istotnie u wszystkich pacjentów, średni spadek wielkości zmiany chorobowej wyniósł 86% u pacjentów z **PR** i 32% u chorych z **SD**, wielkość guza została zmniejszona o co najmniej 20% u 44 z 60 pacjentów (73%).

Źródło: 8

Wyniki opracowań wtórnych

Plosker 2003 – przegląd systematyczny

Przegląd opisujący właściwości oraz możliwe zastosowania rytuksymabu w przypadku chłoniaków nieziarniczych oraz w przewlekłej białaczce limfocytowej (*ang.* – Chronic Lymphocytic Lymphoma). Przeszukano literaturę medyczną we wszystkich językach od 1980 do 6 marca 2003 roku używając baz Medline, EMBASE oraz AdisBase. W odniesieniu do monoterapii odnaleziono informację, iż na podstawie badań uśrednione wartości procentowe odpowiedzi na terapię wynosiły około **ORR** = 40-60%, **CR** = 3-23% dla pacjentów otrzymujących wcześniej chemioterapię, natomiast dla pacjentów nie poddanych wcześniejszej chemioterapii odsetek **ORR** wynosił ok. 50-70%, a **CR**=7-37%. Mediana czasu do progresji (**TTP**) wahała się od 8,1 miesiąca dla pacjentów pierwszy raz leczonych rytuksymabem, do 16,3 miesiąca dla pacjentów przyjmujących wcześniej rytuksymab (mediana czasu od ostatniego podania rytuksymabu wynosiła 14,5 miesiąca). Badanie **McLaughlin 1998** jako kluczowe w procesie rejestracji rytuksymabu zostało opisane, ale przedstawiono również wyniki uwzględniające uaktualnione kryteria odpowiedzi na terapię, które nie były jasno określone w czasie kiedy próba była przeprowadzana. Wyniki uwzględniające nowe kryteria (należy zauważyć, że zmiany wynikają z wprowadzenia nowej kategorii oprócz odpowiedzi całkowitej - odpowiedzi całkowitej niepotwierdzonej CRu - część przypadków z tej kategorii klasyfikowana była wcześniej do grupy uzyskującej częściową odpowiedź **PR**) nie zmieniły się w znaczący sposób - **ORR** wzrosło z 48% z oryginalnej analizy do 56%. Tym niemniej **CR** wzrosło znacznie (6% vs 32%, $p=0,001$) a

PR zmalało (42% vs 24%, p=0,001). Również mediana czasu do progresji dla pacjentów wykazujących CR zmalała (34,7 vs 15,6 miesiąca, p=0,01). Wyniki znajdują się w tabeli 28.

Tab. 28. Zweryfikowane wyniki badania 102-5 (McLaughlin 1998)

Badanie 102-5 (McLaughlin 1998)	ORR (CR + PR) %	PR %	CR %	Mediana czasu do progresji (chorzy z CR)
Stare kryteria oceny	48%	42%	6%	34,7 miesiąca
Uaktualnione kryteria oceny	56%	24%	32%	15,6 miesiąca

Opisano także inne badanie (*Ghielmini 2002*- patrz raport nr AOTM-OT-0447) oceniające 185 pacjentów (57 – wcześniej nie leczonych, 128 – po przebytych wcześniej terapiach), którzy poddani byli indukcji rytuksymabem w dawce 375mg/m², raz w tygodniu, przez 4 kolejne tygodnie. Osiągnięto odsetek odpowiedzi na poziomie 67% dla pacjentów wcześniej nie leczonych i **46% u pacjentów po wcześniejszych chemioterapiach (p < 0.01)**. Następnie pacjenci wykazujący odpowiedź zostali randomizowani i kierowani do badania wpływu terapii podtrzymującej rytuksymabem vs obserwacja.

Źródło: 28

Onrust 1999 – przegląd systematyczny

Publikacja opisuje profil farmakokinetyczny, farmakodynamiczny, skuteczność kliniczną i ocenę profilu bezpieczeństwa rytuksymabu. Opis efektywności klinicznej stosowania rytuksymabu w monoterapii bazuje głównie na opisanych wcześniej badaniach *Maloney 1997* oraz *McLaughlin 1998*. Dodatkowo zauważono, że odpowiedź kliniczna u chorych na SL –chłoniak grudkowy z małych komórek B (*ang.* small lymphocytic lymphoma) była słabsza niż u chorych na chłoniaka grudkowego, odpowiednio 13-15% vs 56-60%. Opisano badanie analizujące wpływ powtórnego podania rytuksymabu (*Davis 1998*), uzyskano wartość odpowiedzi klinicznej na poziomie 41% (**CR=13%** i **PR=29%**) wśród 56 pacjentów.

Źródło: 26

Sousou 2010 – przegląd systematyczny

Opracowanie stworzone w celu przeglądu zastosowań możliwych terapii zawierających rytuksymab. Odnośnie monoterapii w analizowanym wskazaniu opisane jedynie zostało badanie *McLaughlin 1998*. Nie przedstawiono wyników wykraczających poza oryginalne opracowanie.

Źródło: 31

6.1.4.2. Bezpieczeństwo

Badania podstawowe

Badanie 102-02 oraz 102-05 na podstawie *Scientific Discussion, EMEA 2005*.

W celu oceny bezpieczeństwa 282 pacjentów (z *Scientific Discussion, EMEA 2005* nie wynika, dlaczego analizowano 282 pacjentów, suma pacjentów objętych badaniami wynosiła 37+166=203, musiano więc włączyć do oceny dodatkowe badania, które nie zostały określone w tekście) otrzymywało rytuksymab w monoterapii. Spośród nich 164 dostawało skumulowaną dawkę między 1001-1500 mg/m², a 81 otrzymywało skumulowaną dawkę między 1501-3000 mg/m². Zdarzenia niepożądane były głównie widoczne podczas pierwszego wlewu i dotyczyły uwolnienia cytokin lub zespołu uwalniania mediatorów chemicznych przebiegającego z gorączką, dreszczami, zaczerwienieniem, obrzękiem naczynioruchowym itp. Zdarzenia te

występowały u > 50% pacjentów. Wyżej wymienionym objawom towarzyszyły niedociśnienie tętnicze i skurcz oskrzeli u około 10% przypadków.

Częstość występowania infekcji wynosiła 17% w czasie leczenia oraz 12% w okresie obserwacji. Żadna z infekcji nie została uznana przez jako ciężka, natomiast zaobserwowano, że zarówno infekcje wirusowe jak i bakteryjne pojawiające się w trakcie leczenia rytuksymabem w monoterapii bardzo różniły się od tych obserwowanych po chemioterapii. Należy pamiętać, że rytuksymab nie zmniejsza liczby komórek plazmy lub komórek progenitorowych. Dodatkowo należy zaznaczyć, że efekt usuwania patogennych komórek B w wyniku monoterapii rytuksymabem nie został całkowicie osiągnięty w okresie obserwacji, dlatego nie można całkowicie wykluczyć możliwości wystąpienia późniejszych incydentów zakaźnych.

Aktualizacja danych dotyczących bezpieczeństwa, ze szczególnym naciskiem na odbudowę normalnych komórek B, nie wykazała szkodliwych konsekwencji związanych ze zmniejszaniem liczby limfocytów B¹. Firma nie przedstawiła żadnych danych na temat funkcjonalnych właściwości i ekspresji fenotypowej markerów komórek B u badanych pacjentów. Jednak wszystkie dowody kliniczne wskazują na niską częstość występowania zakażeń po monoterapii rytuksymabem w porównaniu do zakażeń wywołanych neutropenią i zmniejszaniem liczby limfocytów T po konwencjonalnej chemioterapii, w tym nowszych cytostatyków takich jak kladrybina lub pentostatyna.

Ciężkie, w tym śmiertelne reakcje związane z infuzją zgłoszone po wydaniu pozwolenia.

Pod koniec 1998 roku podmioty Genentech i Roche przedstawiły raporty dotyczące ciężkich reakcji związanych z infuzją leku zgłoszonych w ramach raportowania spontanicznego oraz badań klinicznych. Na całym świecie raportowano 39 przypadków śmiertelnych i 66 ciężkich działań niepożądanych związanych z infuzją. Okres sprawozdawczy obejmował od 1 listopada 1997 do 22 listopada 1998 roku, zgodnie z opinią podmiotu, do listopada 1998 roku eksponowanych na lek było od 12000 do 14000 pacjentów cierpiących na różnego rodzaju zmiany nowotworowe z komórek B. Większość reakcji o wyniku śmiertelnym dotyczyła chorych leczonych z powodu innych niż zarejestrowane wskazań klinicznych. Klasyfikację tych reakcji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 29. Liczba zgonów wynikających ze stosowania rytuksymabu od 1 listopada 1997 do 22 listopada 1998 roku

1. Infuzja ze skutkiem śmiertelnym	
a) w ciągu 24 godzin	4 pacjentów
b) w ciągu kilku dni	5 pacjentów
2. Zgony prawdopodobnie spowodowane podaniem rytuksymabu	6 pacjentów
3. Zgony prawdopodobnie niezwiązane z podaniem rytuksymabu	
a) z infuzją ADR*	4 pacjentów
b) bez infuzji ADR*	13 pacjentów
4. Zgony nieklasyfikowane ze względu na brak informacji	7 pacjentów
Łącznie:	39pacjentów

* brak definicji skrótu ADR

Mechanizmy patofizjologiczne spowodowane **zespołem reakcji niepożądanych związanych z infuzją** powinny być wyjaśnione w celu ich zapobiegania lub złagodzenia. Zasadne wydaje się stwierdzenie, że

¹ limfocyty szpikozależne, łac. Bursa Fabricii – rodzaj limfocytów, odpowiedzialnych za odpowiedź odpornością humoralną, tzn. produkujących przeciwciała niszczące antygeny.

podwyższony poziom białych krwinek odzwierciedla dużą liczbą krążących komórek nowotworowych we krwi stanowiących poważny czynnik ryzyka dla rozwoju zespołu. Inne czynniki ryzyka mogą obejmować:

- występowanie komórek nowotworowych w innych obszarach układu chłonnego (węzły chłonne, śledziona, szpik kostny),
- wyjściowy poziom LDH, histologiczny podtyp itp.

Jedną z cech tego zespołu wydaje się być dość typowa, a mianowicie duszność, skurcz oskrzeli i hipoksemia² (u pacjentów z saturacją tlenu i / lub ocenianym ciśnieniem tlenu) w połączeniu z naciekami w płucach (u tych pacjentów, którzy mieli wykonane badanie rentgenowskie klatki piersiowej) występujące niemal wyłącznie w trakcie pierwszego wlewu. Kolejne pomiary WBC wskazują na bardzo szybki spadek (w ciągu kilku godzin) pozytywnych komórek nowotworowych CD20. Może to wskazywać, że **szybki rozpad komórek prowadzi do osadzania resztek komórkowych w płucach naczyń włosowatych i ich zatykania**. Z kolei niedociśnienie może być innym, stałym elementem wtórnych objawów.

Ciężkie choroby skóry zgłaszane po dopuszczeniu leku do obrotu

Sześć przypadków ciężkiej choroby skóry (pęcherzyca paraneoplastyczna, toksyczna martwica naskórka, liszajowate zapalenie skóry i liszaj płaski) odnotowano po dopuszczeniu do obrotu rytuksymabu. Jednak związek przyczynowo-skutkowy z rytuksymabem nie został ustalony.

W publikacjach referencyjnych dla badań **102-02** oraz **102-05**, odpowiednio: **Maloney 1997** oraz **McLaughlin 1998**, brak dodatkowych danych ponad te, które zostały przedstawione w raporcie *Scientific Discussion, EMEA 2005*.

Źródło: AW-13

Badania dodatkowe

Piro 1999

Zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane jako występujące podczas leczenia (odstęp czasu pomiędzy pierwszym wlewem rytuksymabu i 30 dni po ostatniej dawce) lub w czasie długoterminowej obserwacji (przedział czasu od 31 dni po ósmym wlewie do jednego roku po pierwszym wlewie). Każde zdarzenie zgłaszane jako prawdopodobnie związane lub o nieznanym związku z leczeniem uznano za zdarzenie niepożądane. Najczęstsze zdarzenia zgłaszane w okresie leczenia przedstawiono w tabeli 30.

² Hipoksemia, łac. hypoxyaemia (lub niedotlenienie), jest ogólnie definiowana jako zmniejszenie ciśnienia cząstkowego tlenu we krwi tętniczej (PaO₂).

Tab. 30. Zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie badania Piro 1999.

Zdarzenie	Klasa 1		Klasa 2		Klasa 3		Klasa 4		Suma	
	n	N	n	N	n	N	n	N	n (%)	N (%)
Cały organizm										
Gorączka	12	17	2	3	0	0	0	0	14 (38)	20 (6)
Dreszcze	7	9	4	4	2	2	0	0	13 (35)	15 (4)
Astenia	4	9	2	2	0	0	0	0	6 (16)	11 (3)
Bóle głowy	1	1	1	2	1	1	0	0	3 (8)	3 (1)
Bóle pleców	2	2	1	1	0	0	0	0	3 (8)	3 (1)
Układ krwionośny										
Nadciśnienie	2	2	0	0	1	1	0	0	3 (8)	3 (1)
Obniżone ciśnienie	1	1	1	1	1	1	0	0	3 (8)	3 (1)
Układ pokarmowy										
Nudności	4	7	0	0	0	0	0	0	4 (11)	7 (2)
Rozwolnienie	2	2	1	1	0	0	0	0	3 (8)	3 (1)
Neutropenia	3	6	3	3	1	1	1	1	8 (22)	11 (3)
Leukopenia	1	2	4	7	2	4	0	0	7 (19)	13 (4)
Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe										
Obrzęk naczynioruchowy	6	6	1	1	0	0	0	0	7 (19)	7 (2)
Obrzęki obwodowe	3	4	0	0	0	0	0	0	3 (8)	4 (1)
Układ ruchu										
Bóle mięśni	3	5	1	1	0	0	0	0	4 (11)	6 (2)
Układ nerwowy										
Zawroty głowy	4	6	1	1	0	0	0	0	5 (14)	7 (2)
Skóra										
Wysypka	5	5	0	0	1	1	0	0	6 (16)	6 (2)
Pokrzywka	3	3	0	0	2	2	0	0	5 (14)	5 (1)
Świąd	3	3	1	1	0	0	0	0	4 (11)	4 (1)

n – liczba pacjentów; N – liczba zdarzeń;

Najczęściej obserwowano reakcje związane z infuzją: gorączka (38% pacjentów), dreszcze (35%), osłabienie (16%), nudności (11%) i bóle głowy (8%). Te reakcje miały miejsce najczęściej podczas pierwszej infuzji, a ich częstotliwość zmniejszała się radykalnie podczas kolejnych wlewów. Dwadzieścia cztery reakcje niepożądane klasy 3 wystąpiły u 10 pacjentów, dwóch z nich wycofało się z badania. Zdarzenia te obejmowały ciężką wysypkę u jednego pacjenta i duszność, nudności, dreszcze, pokrzywkę i nadciśnienie podczas infuzji u innego pacjenta. Jeden przypadek hipotensji klasy 3 (83/55 mm Hg) odnotowano podczas pierwszej infuzji (przerwano infuzję i po otrzymaniu roztworu soli fizjologicznej pacjent wrócił do normy (96/64 mm Hg). U jednego z pacjentów z CD20 + w 19 miesięcy po terapii rozwinął się chłoniak z komórek T. Jednocześnie z terapią stosowano m. in. środki przeciwdrobnoustrojowe, leki uspokajające i przeciwdepresyjne, suplementy diety, leki układu sercowo-naczyniowego, środki znieczulające i hormony estrogenne. Żaden z pacjentów nie otrzymał leków steroidowych w trakcie badania.

Pacjenci byli monitorowani pod kątem infekcji w czasie roku następującego po pierwszej infuzji. Założono, że u pacjentów, u których stosowano leki przeciwbakteryjne, w przypadku braku izolacji patogenów, rozwinęła się infekcja. Jeden pacjent był hospitalizowany z powodu infekcji (pacjent rozwinął 2 infekcje 3 klasy – równoczesna opryszczka i ospa wietrzna). Pacjent był hospitalizowany przez trzy dni i otrzymał dożylnie acyklowir i morfinę. Oba zakażenia wyleczono.

Źródło: 27

Davies 2000

92% zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopień 1 lub 2). Większość pacjentów doświadczała zdarzeń niepożądanych podczas pierwszej infuzji, a zarówno częstość i częstotliwość spadała przy kolejnych wlewach. Około połowę wszystkich zdarzeń uznano za prawdopodobnie związane, możliwe związane lub o nieznanym związku z leczeniem w ramach badania. 69% zdarzeń klasy 3 i 4 zostało uznanych za niezwiązane z terapią.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie trwania leczenia (22 dni leczenia i dodatkowo 30 dni obserwacji) były: gorączka (30% pacjentów), dreszcze (23%), astenia (23%) i świąd (20%). Zdarzenia związane z infuzją (zgłoszone w dniu infuzji) to: gorączka, dreszcze, bóle i podrażnienie gardła zwykle stopnia 1 lub 2. Symptomy związane z infuzją zanikały najczęściej samoistnie w ciągu 7 dni, nie powodując przerwania terapii.

Zakażenia były na ogół łagodne do umiarkowanych i tylko dwóch pacjentów z infekcją wymagało hospitalizacji. Dwóch dodatkowych pacjentów hospitalizowano (jednego z powodu rozwoju raka jajnika, drugiego z obrzękiem twarzy i zapaleniem żył). Nie zaobserwowano znaczącej mielosupresji. Toksyczność hematologiczna była na ogół łagodna i przemijająca. W jednym przypadku rozwinęła się neutropenia stopnia 3 (około 1 miesiąc po ostatniej infuzji, w ramach leczenia zastosowana G-CSF).

Źródło: 8

Opracowania wtórne:

Boye et al. 2003

Opracowanie wtórne dotyczyło wyników badań około 300 000 pacjentów leczonych rytuksymabem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi metodami leczenia, u chorych na chłoniaki przewlekłe i agresywne oraz choroby autoimmunologiczne, wcześniej nieleczonych lub z nawrotem choroby. Rytuksymab był zwykle dobrze tolerowany przez pacjentów. Zdarzenia niepożądane obserwowano rzadko i zwykle związane były z pierwszą infuzją leku. Z kolejnymi infuzjami stawały się rzadsze i słabsze. Zdarzenia niepożądane obejmowały: dreszcze, gorączkę, bóle głowy, nieżyt nosa, świąd, rozszerzenie naczyń krwionośnych, osłabienie oraz obrzęk naczynioruchowy. Rzadziej występowały: obniżenie ciśnienia, wysypka, skurcz oskrzeli, ból w miejscach zajętych przez nowotwór. Około 95% zdarzeń określano jako łagodne lub umiarkowane, które ustępowały po przerwaniu infuzji. Większość ciężkich działań niepożądanych ustępowało po podaniu leków antyhistaminowych lub antypiretyków, lub steroidów. Dane pochodzące z badań porejestacyjnych zawierały jedynie nieliczne przypadki zgonów związanych ze stosowaniem rytuksymabu, zwykle będące następstwem ciężkich przypadków zespołu uwalniania cytokin oraz u pacjentów z chorobami serca lub płuc, naciekami w płucach lub leczonych kardiotoksycznymi lekami. Toksyczność hematologiczna wiązała się z niskim poziomem limfocytów B przez okres około 2-6 miesięcy. U około 10% pacjentów obserwowano spadek liczby neutrofilów i płytek krwi oraz u części chorych, zmniejszenie stężenia przeciwciał. Podanie rytuksymabu wiązało się również z reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B. Przypadki infekcji nie były częstsze u pacjentów, u których stosowano rytuksymab w monoterapii. Natomiast, skojarzenie rytuksymabu z chemioterapią nie zwiększało znacznie toksyczności leczenia, z wyjątkiem wzrostu częstości neutropenii. Rzadko wykrywano również przeciwciała skierowane przeciw rytuksymabowi, przy czym ich obecność nie wpływała znacząco na toksyczność oraz wyniki leczenia. Notowano pojedyncze przypadki poważnych późnych skutków zastosowania rytuksymabu w

leczeniu, które obejmowały: bóle stawów, zapalenie naczyń, chorobę posurowiczą, ostrą agranulocytozę, zapalenie błony naczyniowej oka oraz skórne reakcje pęcherzowe. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że rytuksymab jest skuteczny w leczeniu przewlekłych chłoniaków oraz innych: DLBCL, CLL, MCL, szpiczaka i chorób autoimmunologicznych, wywołując jedynie nieliczne poważne działania niepożądane.

Źródło: 3

Kimby 2005

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

Źródło: 16

Mohrbacher A. 2005

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

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

Źródło: 24

Solal-Celigny P. 2006

Opracowanie dotyczyło bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym chłoniaków grudkowych.

Najczęstszymi obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją rytuksymabu. Zwykle miały one charakter łagodny lub umiarkowany w nasileniu i były przejściowe. Z tego względu

rytuksymab nie zwiększa znacząco toksyczności leczenia za pomocą chemioterapii. Leczenie podtrzymujące trwa 2 lata, w czasie tego okresu pacjenci regularnie otrzymują infuzje rytuksymabu, który redukuje liczbę ich limfocytów B. W randomizowanych badaniach klinicznych porównywano leczenie podtrzymujące rytuksymabem z obserwacją, po wcześniejszym zastosowaniu leczenia indukcyjnego w formie: monoterapii rytuksymabem, standardowej chemioterapii lub rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią. Wyniki badań pokazały, że leczenie podtrzymujące za pomocą rytuksymabu nie zwiększa istotnie toksyczności leczenia i zwykle jest dobrze tolerowane przez pacjentów. Nie stwierdzono też kumulowania się toksycznych skutków leczenia u pacjentów.

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

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

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

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

Źródło: 30

Aksoy S., et al. 2009

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

W sumie w 5 randomizowanych badaniach klinicznych uczestniczyło 528 pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące rytuksymabem. U 8,1% chorych otrzymujących rytuksymab oraz u 3,9% pacjentów poddanych jedynie obserwacji stwierdzono infekcje. Różnica była istotna statystycznie ($p=0,004$). Natomiast, w 4 badaniach II fazy, w których uczestniczyło 109 pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące rytuksymabem, infekcje stwierdzono u 15,6% z nich.

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

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

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

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

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

Źródło: 1

Inne informacje

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

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

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

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

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

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

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

- **Zaburzenia kardiologiczne** – u pacjentów leczonych produktem MabThera stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej lub zaburzeń rytmu serca, takich jak niewydolność serca na tle trzepotania lub migotania przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego. Zaburzenia kardiologiczne w ChPL podane są jako częste, niezbyt częste i o nieznanym częstości.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Zakażenia HBV i zakażenia oportunistyczne** – w trwających i planowanych badaniach klinicznych zwraca się uwagę na raportowanie infekcji. Szacowanie częstości występowania infekcji (porównania pomiędzy rytuksymabem a placebo) wykonywane jest na podstawie zbiorczej analizy z długoterminowej

obserwacji pacjentów. Rejestry BSRBR, ARTIS i RABBIT gromadzą dane odnośnie infekcji i ich następstw.

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

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

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

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

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

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

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

Źródło: AW-4, 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 pięciu lek był podawany z powodu chorób autoimmunologicznych (w tym jeden dotyczył RZS), a w prawie 70 przypadkach – we wskazaniach onkologicznych. ChPL Mabthery została odpowiednio zmieniona (PML została wpisana jako bardzo rzadkie działanie niepożądane). O przypadkach występowania PML u pacjentów stosujących **rytuksymab** w innych niż RZS wskazaniach donosiła FDA już w 2006 roku.

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

Źródło:AW-15

6.2. Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Zgodnie z pismem nr AOTM/337/OT/073/125/11/ [REDAKT] z 19.01.2012r. przekazanym do Ministerstwa Zdrowia niniejszy raport, ze względu na brak analiz producenta, zaproponowano opracować siłami wewnętrznymi AOTM jako raport skrócony, a więc zawierający analizę kliniczną na podstawie przeglądu systematycznego, opracowanie zagadnień ekonomicznych i skróconą analizą wpływu na budżet państwa, o ile dostępne będą dane z NFZ. W toku wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono publikacji oceniających pod względem ekonomicznym zastosowania ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

Na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 10/2012/DGL z dnia 15 lutego 2012, wycena punktowa rytuksymabu wynosi 1,0595 za mg, a jeden punkt to 10PLN. Zatem koszt 1mg rytuksymabu to 10,595PLN. Zgodnie z opisami TPZ dawka rytuksymabu wynosi 375mg/m², przy czym u pacjentów poddawanych monoterapii podaje się 4 dawki w odstępach tygodniowych, przez 4 kolejne tygodnie. Na podstawie analiz ekonomicznych podmiotu zleconych firmie [REDAKT] (ocenionych w raportach AOTM-OT-0291 i AOTM-OT-0448) arbitralnie przyjęto powierzchnię ciała przeciętnego pacjenta na poziomie 1,81m². Zatem zakładając podanie pacjentowi maksymalnej ilości dawek dopuszczonych w TPZ, koszt substancji wynosi:

$$1,0595 \times 10 \times 375 \times 1,81 \times 4 = \mathbf{28765,425PLN}$$

Do całkowitych kosztów leczenia pacjenta należy ponadto doliczyć:

- koszty hospitalizacji związanej z wykonaniem programu – wycena punktowa: 9 punktów, przy wartości jednego punktu na poziomie 51PLN, koszt jednostkowy = 459PLN.
- koszt oceny skuteczność – ryczałt za diagnostykę w TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” wynosi 62,4 punkty, przy wartości jednego punktu na poziomie 51PLN, koszt jednostkowy za diagnostykę = 3182,4PLN,
- koszty hospitalizacji związanej z wykonaniem programu w trybie jednodniowym - wycena punktowa: 9 punktów, przy wartości jednego punktu na poziomie 51PLN, koszt jednostkowy = 459PLN.




W związku z brakiem danych na temat długości hospitalizacji przeciętnego pacjenta związanej z wykonaniem programu nie jest możliwe oszacowanie kosztów całkowitych z nią związanych. **Wiadomo zatem, że zakładając podanie maksymalnej ilości dawek rytuksymabu dopuszczonych w TPZ, koszty minimalne leczenia pacjenta w rozpatrywanym wskazaniu wynoszą 31 946,825PLN (koszty substancji aktywnej + ryczałt za diagnostykę).**

Na podstawie dostępnych danych liczbowych z DGL NFZ nie można wywnioskować nawet w przybliżeniu, ilu pacjentów cierpiących na chłoniaka grudekowego zgodnie z kodem C82 otrzymało rytuksymab w rozpatrywanym wskazaniu oraz jakie wiązały się z tym koszty, nie było zatem możliwe przygotowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tab. 31. Przesłanki finansowe 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)	<ul style="list-style-type: none"> - dodanie rytuksymabu do programów leczenia systemowego spowodowało poprawę wszystkich parametrów skuteczności leczenia (zwiększenie częstości odpowiedzi, spadek częstości progresji w trakcie leczenia, wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, wydłużenie czasu trwania remisji, wydłużenie czasu do następnego leczenia, wydłużenie czasu przeżycia całkowitego) w licznych badaniach randomizowanych III fazy i potwierdzone w wyniku przeprowadzonych metaanaliz w przypadkach chłoniaków grudkowych, rozlanych z dużych komórek B i innych chłoniaków z komórek B (CD20+), w tym także przewlekłej białaczki limfocytowej/chłoniaka z małych limfocytów B, - powszechne wdrożenie immunochemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu do leczenia chłoniaków B-komórkowych na świecie spowodowało spadek śmiertelności z powodu chłoniaków i wydłużenie przeżycia 5-letniego dające się wykazać w epidemiologicznych badaniach populacyjnych i rejestrowych, - korzyści terapeutyczne wynikające z dodania rytuksymabu do leczenia systemowego chłoniaków zostały osiągnięte bez istotnego klinicznie lub znamiennego statystycznie wzrostu powikłań leczenia w skali populacyjnej. 	Nie ma takich argumentów z punktu widzenia wiedzy medycznej
 (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.
	Monoterapia (4 dawki po 375mg/m ² co 7 dni, nie mylić z leczeniem podtrzymującym) u chorych ze wznową procesu jest uznanym wskazaniem u osób starszych i tych, u których nie można stosować intensywniejszego leczenia. Przy palącej potrzebie wprowadzenia do katalogu innych wskazań, w razie konieczności rezygnacji z finansowania któregoś ze wskazań ze względów ekonomicznych, widziałbym ten punkt (monoterapia) jako możliwy do usunięcia w pierwszej kolejności. Należy jednak w tym miejscu zwrócić uwagę na pewien paradoks z 2011 roku – zgodnie z przepisami wewnętrznymi NFZ, nie można występować o chemioterapię niestandardową lekiem,	Nie dotyczy

	<p>który jest ujęty w danym rozpoznaniu w programach terapeutycznych. AOTM pozytywnie zaopiniowała procedurę radioimmunoterapii, jako skuteczną i efektywną ekonomicznieu chorych z chłoniakiem grudkowym. Jednak była to beżużyteczna rekomendacja, gdyż NFZ konsekwentnie w oparciu o wspomniany wyżej przepis odmawiał finansowania 2 dawek rytuksymabu, który stanowił integralną część procedury radioimmunoterapii. Stąd należałoby moim zdaniem pozostawić monoterapię rytuksymabem, a wręcz rozszerzyć możliwość jej dawkowania o 2 dawki po 250 mg/m², stosowane przy procedurze radioimmunoterapii.</p>	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	<p>Doświadczenia kliniczne potwierdzają skuteczność monoterapii rytuksymabem w takich sytuacjach. Ma to zastosowanie przede wszystkim u chorych, u których ze względu na stan kliniczny nie można podawać tego leku łącznie z chemioterapią (J Clin Oncol 2000;18,3135). Rytuksymab podaje się także w monoterapii jako podtrzymanie po leczeniu II-liniowym (Blood 2006; 108, 3295).</p>	
[REDACTED]	<p>Rytuksymab w oporności na chemioterapię przy uprzedniej wrażliwości nań, może być stosowany czego dowodzi badanie SAKK (JCO: 27:4480 – 84, 2010), natomiast w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy nie ma takich danych. Lepiej stosować rytuksymab z chemioterapią. Takie leczenie jest drogie i winno być finansowane ze środków publicznych.</p>	

^ekspert zadeklarował konflikt interesów
 Źródło : AW-5

7.2. 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** 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 z dnia 05.01.2010 r. W toku dalszej korespondencji ustalono, że na posiedzeniu Rady Konsultacyjnej zaprezentowane zostaną wszystkie raporty dotyczące stosowania rytuksymabu w leczeniu dwóch typów chłoniaków nieziarniczych – grudkowych i rozlanych – tak aby możliwe było uzyskanie stanowiska Rady w odniesieniu do jednego świadczenia opieki zdrowotnej: Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie chłoniaków złośliwych”, który to program obejmuje leczenie rytuksymabem pacjentów cierpiących na chłoniaki grudkowe i rozlane. **Niniejszy raport dotyczy zatem stosowania 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.

Stosowanie 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, jest zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Zgodnie z danymi otrzymanymi z DGL NFZ, rytuksymab w leczeniu chłoniaków nieziarniczych grudkowych **finansowany jest w leczeniu większości pacjentów w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”**, natomiast w pojedynczych przypadkach w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

W ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” mogą być leczeni pacjenci zgodnie z kodem C82 (chłoniak grudkowy), u których występuje potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, **a w przypadku zastosowania monoterapii – oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznowa po chemioterapii**. Jak wynika ze schematu dawkowania zawartego w w/w TPZ, rytuksymab w leczeniu chłoniaków grudkowych podawany może być na kilku etapach choroby, a 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 – zgodnie z programem: u świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.

Problem zdrowotny

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

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

I. nowotwory z komórek B

I-1. Nowotwór komórki prekursorowej linii B

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

II. nowotwory z komórek linii T i NK

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

Według danych KRN w latach od 2005 do 2009 rocznie w Polsce rejestrowano średnio od ok. 220 do 300 przypadków zachorowań na chłoniaka grudkowego zgodnie z kodem C82. Ponadto, według raportu sporządzonego na podstawie danych Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLGR) w okresie 01.01.2007

– 30.06.2007 roku rozpoznano 2 078 przypadków chłoniaków. Chłoniaka grudkowego rozpoznano w 90 przypadkach, co stanowiło około 4,3% wszystkich rozpoznanych w tym okresie chłoniaków.

Zapisy TPZ wskazują, że rytuksymab w leczeniu chłoniaków grudkowych może być podawany na kilku etapach choroby (patrz pkt 2 niniejszego raportu), jednakże na podstawie danych liczbowych z DGL NFZ nie można wywnioskować, ilu pacjentów cierpiących na chłoniaka grudkowego zgodnie z kodem C82 otrzymało lek w ramach monoterapii w przypadku oporności na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznowa po chemioterapii.

Analiza kliniczna

Skuteczność

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania od 1998 r. (data pierwszej rejestracji leku) do 28.11.2011 r. w bazach medycznych Pubmed, Embase, oraz Cochrane Library (The Cochrane Controlled Trials Register), przeprowadzonego przez analityków AOTM nie wyszukano badań porównawczych III fazy z zastosowaniem rytuksymabu u pacjentów opornych na chemioterapię lub u których stwierdzono drugą lub kolejne wznowy po chemioterapii. Odnaleziono jedynie badania jednoramienne i wobec braku dowodów wyższej jakości wyniki tych badań zostały przedstawione w niniejszym raporcie:

- 1 RCT II fazy, niezaślepienie, wieloośrodkowe (7 ośrodków), jednoramienne badanie oceniające monoterapię rytuksymabem w fazie indukcji u chorych z nawracającym lub odpornym na wcześniejsze terapię chłoniakiem grudkowym (*Maloney 1997*) – **badanie rejestracyjne 102-02**,
- 1RCT III fazy, wieloośrodkowe (31 ośrodków), jednoramienne badanie oceniające monoterapię rytuksymabem w fazie indukcji u chorych z nawracającym lub odpornym na wcześniejsze terapię chłoniakiem grudkowym (*McLaughlin 1998*) – **badanie rejestracyjne 102-05**.

Powyższe badania zostały opisane w dokumentacji rejestracyjnej leku. Dodatkowo, odnaleziono dwa badania wspierające ocenę efektywności klinicznej rytuksymabu w rozpatrywanym wskazaniu. Badania te nie są do końca porównywalne z podstawowymi badaniami rejestracyjnymi (inny schemat dawkowania leku w jednym badaniu, zastosowanie rytuksymabu we wcześniejszych etapach leczenia w drugim). Należy traktować je jedynie jako wspierające, a ich uwzględnienie ma głównie na celu zilustrowanie, iż możliwe jest stosowanie rytuksymabu także w innych konfiguracjach niż rozpatrywana w badaniach podstawowych. Badaniami tymi są:

- 1RCT II fazy, otwarte, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie oceniające monoterapię rytuksymabem w fazie indukcji u chorych z nawracającym lub odpornym na wcześniejsze terapię chłoniakiem grudkowym z komórek B. W badaniu tym ilość przyjętych przez pacjenta dawek rytuksymabu wynosiła 8, a nie 4 jak w analizowanym wskazaniu podaje ChPL (*Piro 1999*)
- 1RCT II fazy, badanie oceniało zastosowanie rytuksymabu u pacjentów z nawrotem choroby po skutecznej wcześniejszej terapii indukcyjnej wykorzystującej rytuksymab (*Davies 2000*). Zauważyć należy, że zgodnie z ChPL, monoterapię rytuksymabem w rozpatrywanym wskazaniu może być stosowana po niepowodzeniu chemioterapii, a nie immunochemioterapii.

Badania podstawowe

Do badań **102-02 oraz 102-05** ogółem włączono 203 pacjentów (37 w badaniu 102-02 + 166 pacjentów w badaniu 102-05). Pierwszorzędowym wskaźnikiem skuteczności w obu badaniach był całkowity odsetek odpowiedzi (**ORR = PR + CR**). Drugorzędowe parametry skuteczności wyznaczane były jedynie dla pacjentów, którzy odpowiedzieli na terapię. Pacjenci nie wykazujący CR ani PR zakwalifikowani zostali jak niereagujący na terapię.

Odsetek odpowiedzi **ORR** u pacjentów z nawrotowym lub opornym FL wyniósł 57%, podczas gdy **ORR** u pacjentów z chłoniakiem z małych komórek B wyniósł jedynie 11%. Podmiot odpowiedzialny dostarczył dodatkowe dane dotyczące 19 pacjentów z dużą masą guza (> 10 cm średnicy), które wykazały porównywalne **ORR** (63%) i prawdopodobieństwo zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych 3-4 stopnia (17%) w odniesieniu do populacji z nawrotowym lub opornym FL.

Estymator Kaplana-Meiera czasu do progresji (**TTP**) zastosowany dla wszystkich pacjentów włączonych do badania 102-05 i 102-02 i dla pacjentów którzy wykazali **CR** lub **PR** pokazał, że mediana **TTP** dla pacjentów odpowiadających na terapię nie została osiągnięta po medianie obserwacji wynoszącej 9,2 miesiąca. Podmiot na podstawie obserwacji długofalowej przedstawił zaktualizowane wyniki czasu trwania odpowiedzi oraz czasu do progresji pacjentów biorących udział w badaniach. Odsetek odpowiedzi pozostał bez zmian. Wobec tego rytuksymab wydaje się wykazywać taką samą skuteczność w długim okresie stosowania u pacjentów, u których zazwyczaj brak jest reakcji na konwencjonalną chemioterapię.

Badania dodatkowe

Piro 1999

W badaniu wzięło udział trzydziestu siedmiu pacjentów z medianą wieku 55 lat. **Podawano rytuksymab w monoterapii, 8 dawek (375mg/m²), raz w tygodniu przez 8 kolejne tygodni**, co stanowi różnicę w stosunku do badań podstawowych (4 dawki co tydzień przez 4 tygodnie).

Biorąc po uwagę analizę ITT, z 37 zakwalifikowanych do leczenia pacjentów u 5 (14%) stwierdzono **CR**, a u 16 (43%) **PR**, co dało ogólny odsetek odpowiedzi równy 57%. Dwóch pacjentów, którzy nie ukończyli 8 podań rytuksymabu z powodu działań niepożądanych (reakcji związanej z infuzją i wysypka) zostało wykluczonych z oceny skuteczności. W grupie pozostałych 35 pacjentów 14% (5 z 35) wykazało **CR** i 46% (16 z 35) **PR**. Ogólny wskaźnik odpowiedzi (**ORR**) wyniósł 60%. Średnia redukcja rozmiaru największej zmiany masywnej wyniosła 62% (100% dla grupy CR, 79% dla PR i 42% dla SD – definiowanej jako brak przynajmniej 50% zmiany rozmiaru mierzonych zmian).

Mediana czasu trwania odpowiedzi wśród 21 pacjentów z pozytywną (**CR** + **PR**) odpowiedzią nie została osiągnięta po 13,4 miesiącach (zakres 2.5 - 32.4 miesiący). Do 19,4 miesiąca obserwacji (zakres 5.3 - 34.5 miesiący) mediana czasu do progresji dla pacjentów z odpowiedzią nie została osiągnięta. Dodatkowo, u większości pacjentów nie wykazujących odpowiedzi nastąpiło czasowe lub trwałe obniżenie intensywności objawów związanych z chorobą (w publikacji nie sprecyzowano, co oznacza obniżenie intensywności objawów). Pacjenci z większą masą guza gorzej reagowali na leczenie - odpowiedziało odpowiednio 68% pacjentów ze zmianami <5 cm, 45% pacjentów ze zmianami od 5 do 7 cm, natomiast tylko 25% pacjentów ze zmianami > 7 cm. Różnice te nie były istotne statystycznie .

Davies 2000

Włączano pacjentów po przynajmniej dwóch kursach leczenia (w tym jeden zawierający rytuksymab), którzy wcześniej odpowiedzieli na terapię rytuksymabem. Populacja docelowa różni to badanie od badań podstawowych (gdzie wymagana była oporność na chemioterapię lub druga i kolejna wznowa po chemioterapii).

Mediana czasu od ostatniego podania rytuksymabu wyniosła 14,5 miesiąca (zakres 3,8 - 35,6 miesiący). Mediana wieku dla włączonych do badania wyniosła 56 lat (zakres 31- 81 lat). Dawka 375mg/m² rytuksymabu podawana raz w tygodniu przez 4 tygodnie (w sumie 4 infuzje). Do badania włączono 58 pacjentów, z czego 2 było ponownie leczonych w ramach badania (wykazali zdarzenia nieporządane związane z infuzją, z tego powodu wykluczano ich z badania, po ustaniu objawów pacjentów tych ponownie włączono do badania), istnieje więc 60 numerów pacjentów. Oceniano wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali 4 pełne wlewy rytuksymabu i spełnili wszystkie kryteria włączenia do badania.

Z grupy 60 badanych przypadków 2 nie otrzymały wszystkich 4 dawek rytuksymabu (oba te przypadki odnoszą się do jednego pacjenta, który był ponownie leczony w ramach badania i otrzymał pojedynczy wlew w ramach każdej terapii). Pozostałe 58 pacjentów otrzymało pełne 4 dawki. Dodatkowo jeden pacjent został wykluczony z powodu zbyt małego rozmiaru guza. Analizowano więc 57 przypadków. **ORR** wyniosło 40% - 23 z 57 pacjentów - z czego 6 z **CR** i 17 z **PR**. **ORR** zgodnie z ITT dla grupy 60 badanych wyniósł 38%. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 49 dni. Dla pacjentów z pozytywną odpowiedzią na terapię nie osiągnięto mediany dla **DR** i **TTP**. Szacunkowe wartości w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera wynosiły: **DR** 17,8 miesiąca (zakres 5,41 – 26,6 miesiący), **TTP** 16,3 miesiąca (zakres 3,71 – 25,1 miesiąca). Wielkość guza zmniejszyła się istotnie u wszystkich pacjentów, średni spadek wielkości zmiany chorobowej wyniósł 86% u pacjentów z **PR** i 32% u chorych z **SD**, wielkość guza została zmniejszona o co najmniej 20% u 44 z 60 pacjentów (73%).

Bezpieczeństwo

Badania podstawowe - Badanie 102-02 oraz 102-05

Zdarzenia niepożądane były głównie widoczne podczas pierwszego wlewu i dotyczyły uwolnienia cytokin lub zespołu uwalniania mediatorów chemicznych przebiegającego z gorączką, dreszczami, zaczerwienieniem, obrzękiem naczynioruchowym itp. Zdarzenia te występowały u > 50% pacjentów. Wyżej wymienionym objawom towarzyszyły niedociśnienie tętnicze i skurcz oskrzeli u około 10% przypadków.

Częstość występowania infekcji wynosiła 17% w czasie leczenia oraz 12% w okresie obserwacji. Żadna z infekcji nie została uznana przez jako ciężka, natomiast zaobserwowano, że zarówno infekcje wirusowe jak i bakteryjne pojawiające się w trakcie leczenia rytuksymabem w monoterapii bardzo różniły się od tych obserwowanych po chemioterapii. Aktualizacja danych dotyczących bezpieczeństwa, ze szczególnym naciskiem na odbudowę normalnych komórek B, nie wykazała szkodliwych konsekwencji związanych ze zmniejszaniem liczby limfocytów B³. Firma nie przedstawiła żadnych danych na temat funkcjonalnych właściwości i ekspresji fenotypowej markerów komórek B u badanych pacjentów. Jednak wszystkie dowody kliniczne wskazują na niską częstość występowania zakażeń po monoterapii rytuksymabem w porównaniu do zakażeń wywołanych neutropenią i zmniejszaniem liczby limfocytów T po konwencjonalnej chemioterapii, w tym nowszych cytostatyków takich jak kladrybina lub pentostatyna.

Ciężkie, w tym śmiertelne reakcje związane z infuzją zgłoszone po wydaniu pozwolenia.

Pod koniec 1998 roku podmioty Genentech i Roche przedstawiły raporty dotyczące ciężkich reakcji związanych z infuzją leku zgłoszonych w ramach raportowania spontanicznego oraz badań klinicznych. Na całym świecie raportowano 39 przypadków śmiertelnych i 66 ciężkich działań niepożądanych związanych z infuzją. Okres sprawozdawczy obejmował od 1 listopada 1997 do 22 listopada 1998 roku, zgodnie z opinią podmiotu, do listopada 1998 roku eksponowanych na lek było od 12000 do 14000 pacjentów cierpiących na różnego rodzaju zmiany nowotworowe z komórek B. Większość reakcji o wyniku śmiertelnym dotyczyła chorych leczonych z powodu innych niż zarejestrowane wskazań klinicznych.

Zaobserwowano występowanie **zespołu reakcji niepożądanych związanych z infuzją**. Zasadne wydaje się stwierdzenie, że podwyższony poziom białych krwinek odzwierciedla dużą liczbą krążących komórek nowotworowych we krwi stanowiących poważny czynnik ryzyka dla rozwoju zespołu. Inne czynniki ryzyka mogą obejmować:

- występowanie komórek nowotworowych w innych obszarach układu chłonnego (węzły chłonne, śledziona, szpik kostny),
- wyjściowy poziom LDH, histologiczny podtyp itp.

Jedną z cech tego zespołu wydaje się być dość typowa, a mianowicie duszność, skurcz oskrzeli i hipoksemia⁴ (u pacjentów z saturacją tlenu i / lub ocenianym ciśnieniem tlenu) w połączeniu z naciekami w płucach (u tych pacjentów, którzy mieli wykonane badanie rentgenowskie klatki piersiowej) występujące niemal wyłącznie w trakcie pierwszego wlewu. Kolejne pomiary WBC wskazują na bardzo szybki spadek (w ciągu kilku godzin) pozytywnych komórek nowotworowych CD20. Może to wskazywać, że **szybki rozpad komórek prowadzi do osadzania resztek komórkowych w płucach naczyń włosowatych i ich zatykania**. Z kolei niedociśnienie może być innym, stałym elementem wtórnych objawów.

Ciężkie choroby skóry zgłaszane po dopuszczeniu leku do obrotu

Sześć przypadków ciężkiej choroby skóry (pęcherzyca paraneoplastyczna, toksyczna martwica naskórka, liszajowate zapalenie skóry i liszaj płaski) odnotowano po dopuszczeniu do obrotu rytuksymabu. Jednak związek przyczynowo-skutkowy z rytuksymabem nie został ustalony.

³ limfocyty szpikozależne, łac. Bursa Fabricii – rodzaj limfocytów, odpowiedzialnych za odpowiedź odpornością humoralną, tzn. produkujących przeciwciała niszczące antygeny.

⁴ Hipoksemia, łac. hypoxaemia (lub niedotlenienie), jest ogólnie definiowana jako zmniejszenie ciśnienia cząstkowego tlenu we krwi tętniczej (PaO₂).

Badania dodatkowe

Piro 1999

Najczęściej obserwowano reakcje związane z infuzją: gorączka (38% pacjentów), dreszcze (35%), osłabienie (16%), nudności (11%) i bóle głowy (8%). Te reakcje miały miejsce najczęściej podczas pierwszej infuzji, a ich częstotliwość zmniejszała się radykalnie podczas kolejnych wlewów. Dwadzieścia cztery reakcje niepożądane klasy 3 wystąpiły u 10 pacjentów, dwóch z nich wycofało się z badania. Zdarzenia te obejmowały ciężką wysypkę u jednego pacjenta i duszność, nudności, dreszcze, pokrzywkę i nadciśnienie podczas infuzji u innego pacjenta. Jeden przypadek hipotensji klasy 3 (83/55 mm Hg) odnotowano podczas pierwszej infuzji (przerwano infuzję i po otrzymaniu roztworu soli fizjologicznej pacjent wrócił do normy (96/64 mm Hg). U jednego z pacjentów z CD20 + w 19 miesięcy po terapii rozwinął się chłoniak z komórek T. Jednocześnie z terapią stosowano m. in. środki przeciwdrobnoustrojowe, leki uspokajające i przeciwdepresyjne, suplementy diety, leki układu sercowo-naczyniowego, środki znieczulające i hormony estrogenne. Żaden z pacjentów nie otrzymał leków steroidowych w trakcie badania.

Davies 2000

92% zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopień 1 lub 2). Większość pacjentów doświadczała zdarzeń niepożądanych podczas pierwszej infuzji, a zarówno częstość i częstotliwość spadała przy kolejnych wlewach. Około połowę wszystkich zdarzeń uznano za prawdopodobnie związane, możliwe związane lub o nieznanym związku z leczeniem w ramach badania. 69% zdarzeń klasy 3 i 4 zostało uznanych za niezwiązane z terapią.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie trwania leczenia (22 dni leczenia i dodatkowo 30 dni obserwacji) były: gorączka (30% pacjentów), dreszcze (23%), astenia (23%) i świąd (20%). Zdarzenia związane z infuzją (zgłoszone w dniu infuzji) to: gorączka, dreszcze, bóle i podrażnienie gardła zwykle stopnia 1 lub 2. Symptomy związane z infuzją zanikały najczęściej samoistnie w ciągu 7 dni, nie powodując przerwania terapii.

Nie zaobserwowana znaczącej mielosupresji. Toksyczność hematologiczna była na ogół łagodna i przemijająca.

Zgodnie z aktualną ChPL, najczęstsze ciężkie działania niepożądane, jakie obserwowano u pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze oraz przewlekłą białaczkę limfocytową po zastosowaniu rytuksymabu obejmują: **reakcje w wyniku podania wlewu** (ogólnie, objawy sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50 % pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych), **choroby infekcyjne, reaktywacja patogenów** (ogólnie, powikłania infekcyjne występowały u ok. 30-55 % pacjentów podczas badań klinicznych) oraz **zaburzenia kardiologiczne**. Zgodnie z decyzją Komisji Europejskiej podmiot odpowiedzialny zobowiązany został do przeprowadzenia dodatkowych ponad rutynowe działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania Mabthery, które zostały opisane w Planie Zarządzania Ryzykiem i które odnoszą się do szczególnego monitorowania przypadków **neutropenii, PML, PRES oraz przedłużonego obniżenia poziomu komórek B**.

Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia

Zgodnie z pismem nr AOTM/337/OT/073/125/11/ [] z 19.01.2012r. przekazanym do Ministerstwa Zdrowia niniejszy raport, ze względu na brak analiz producenta, zaproponowano opracować siłami wewnętrznymi AOTM jako raport skrócony, a więc zawierający analizę kliniczną na podstawie przeglądu systematycznego, opracowanie zagadnień ekonomicznych i skróconą analizą wpływu na budżet państwa, o ile dostępne będą dane z NFZ. W toku wyszukiwania dowodów naukowych nie odnaleziono publikacji oceniających pod względem ekonomicznym zastosowania ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

Na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 10/2012/DGL z dnia 15 lutego 2012, wycena punktowa rytuksymabu wynosi 1,0595za mg, a jeden punkt to 10PLN. Zatem koszt 1mg rytuksymabu to 10,595PLN. Zgodnie z opisami TPZ dawka rytuksymabu wynosi 375mg/m², przy czym u pacjentów poddawanych monoterapii podaje się 4 dawki w odstępach tygodniowych, przez 4 kolejne tygodnie. Na podstawie analiz ekonomicznych podmiotu zleconych firmie [] (ocenionych w raportach AOTM-OT-0291 i

AOTM-OT-0448) arbitralnie przyjęto powierzchnię ciała przeciętnego pacjenta na poziomie 1,81m². Zatem zakładając podanie maksymalnej ilości dawek dopuszczonych w TPZ, koszt substancji wynosi **28765,425PLN**. Do całkowitych kosztów leczenia pacjenta należy ponadto doliczyć:

- koszty hospitalizacji związanej z wykonaniem programu – wycena punktowa: 9 punktów, przy wartości jednego punktu na poziomie 51PLN, koszt jednostkowy = 459PLN.
- koszt oceny skuteczność – ryczałt za diagnostykę w TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” wynosi 62,4 punkty, przy wartości jednego punktu na poziomie 51PLN, koszt jednostkowy za diagnostykę = 3182,4PLN,
- koszty hospitalizacji związanej z wykonaniem programu w trybie jednodniowym - wycena punktowa: 9 punktów, przy wartości jednego punktu na poziomie 51PLN, koszt jednostkowy = 459PLN.

W związku z brakiem danych na temat długości hospitalizacji przeciętnego pacjenta związanej z wykonaniem programu nie jest możliwe oszacowanie kosztów całkowitych z nią związanych. **Wiadomo zatem, że zakładając podanie maksymalnej ilości dawek rytuksymabu dopuszczonych w TPZ, koszty minimalne leczenia pacjenta w rozpatrywanym wskazaniu wynoszą 31 946,825PLN (koszty substancji aktywnej + ryczałt za diagnostykę).**

Na podstawie dostępnych danych liczbowych z DGL NFZ nie można wywnioskować nawet w przybliżeniu, ilu pacjentów cierpiących na chłoniaka grudkowego zgodnie z kodem C82 otrzymało rytuksymab w rozpatrywanym wskazaniu oraz jakie wiązały się z tym koszty, nie było zatem możliwe przygotowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

8. Piśmiennictwo

1. Aksoy S., Dizdar O., Hayran M., Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: A systematic review and meta-analysis, *Leukemia and Lymphoma* 2009, 50 (3): 357-365.
2. Boland A. B. 2009, Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. Health technology assessment (Winchester, England) 13 Suppl 2:Sep.
3. Boye J., Elter T., Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Annals of Oncology* 2003; 14: 520-535.
4. Cartron G., Solal-Céligny P. 2007, Maintenance therapy for low-grade lymphomas: has the time come? *Current Opinion in Oncology*, Sep;19(5):425-32.
5. Case Jr. D.C., Desch C.E., Kalman L.A., i in., Community-based trial of R-CHOP and maintenance rituximab for intermediate- or high-grade non-Hodgkin lymphoma with first-cycle filgrastim for older patients, *Clinical Lymphoma and Myeloma* 2007, 7 (5): 354-360.
6. Cheson B.D., Horning S.J., Coiffier B., Report of an international workshop to standardise response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI sponsored International Working Group, *Journal of Clinical Oncology* 1999, 17: 1244-1253.
7. Cheung, M. C. H. 2007, Rituximab in lymphoma: A systematic review and consensus practice guideline from Cancer Care Ontario. *Cancer Treatment Reviews* 33:161-176.
8. Davis A T., Grillo-Lo'pez A J., White C A., McLaughlin P., Czuczman M S., Link B K., Maloney D G., Weaver R L., Rosenberg J., Levy R., 2000, Rituximab Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy in Non-Hodgkin's Lymphoma: Safety and Efficacy of Re-Treatment. *J Clin Oncol* 18:3135-3143.
9. Freedman, A. 2011. Follicular lymphoma: 2011 update on diagnosis and management. *Am.J.Hematol.* 86:768-775.
10. Gadaj A., Polkowska M., Poręba A., i in., Rytuksymab w leczeniu podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe – analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2010.
11. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328:1490.
12. Grillo-Lopez A.J., Cheson B.D., Horning S.J., i in., Response criteria for NHL: importance of 'normal' lymph node size and correlation with response rates, *Annals of Oncology* 2000, 11: 399-408.
13. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., i in., World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting, *Journal of Clinical Oncology* 1999, 17: 3835-3849.
14. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [updated September 2009]*, The Cochrane Collaboration 2009, available from www.cochrane-handbook.org
15. Hochster H., Weller E., Gascoyne R.D., i in., Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: Results of the randomized phase III ECOG1496 study, *Journal of Clinical Oncology* 2009, 27(10): 1607-1614.
16. Kimby E., 2005, Tolerability and safety of rituximab (MabThera®). *Onkologia w Praktyce Klinicznej*; 2(3):127-144.
17. Krajowy rejestr nowotworowy. Centrum Onkologii w Warszawie, 2011. <http://85.128.14.124/krm/>
18. Krzakowski M., Herman K., Jassem J., i in., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r. część II. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2009.
19. 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.
20. Maloney DG, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy in Patients With Relapsed Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1997 90: 2188-2195.

21. Maloney DG, et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994, 84: 2457-2466.
22. Marinus HJ, van Oers. Rituximab maintenance in indolent lymphoma: indications and controversies. Department of Hematology, Academic Medical Center, Netherlands. *Currentv Oncology Reports* 2007; 9:378-383.
23. McLaughlin P, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998, 16:2825-2833.
24. Mohrbacher A. B cell non-Hodgkin's lymphoma: rituximab safety data. *Arthritis Research & Therapy*. 2005; 7 (Suppl. 3): S19-S25.
25. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. i in., Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group, *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.
26. Onrust, S. V. L. Rituximab. *Drugs* 1999, 58:79-88.
27. Piro L.D., White C.A., Grillo-López A.J., i in., 1999, Extended Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma, *Annals of Oncology*, Jun;10(6):655-61.
28. Plosker, G. L. F. Rituximab: A review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003, 63:803-843.
29. Raport Polskiej Grupy badawczej Chłoniaki (PGC)/Seksja hematopatologiczna PTP. PGC 2007.
30. Solal-Celigny P. Safety of rituximab maintenance therapy In follicular lymphoma. *Leukemia Reasearch*. 2006; 30 (S1): S16-S21.
31. Sousou, T. and J. Friedberg. Rituximab in indolent lymphomas. *Semin.Hematol* 2010, 47:133-142.
32. Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2010.

9. Załączniki

- AW-1. Korespondencja MZ
- AW-2. Korespondencja NFZ
- AW-3. Korespondencja Roche
- AW-4. MabThera ChPL
- AW-5. Stanowiska eksperckie
- AW-6. Rekomendacja kliniczna ESMO 2010
- AW-7. Rekomendacja kliniczna PUO 2009
- AW-8. Rekomendacja kliniczna_finansowa NICE 2010
- AW-9. Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie chłoniaków złośliwych”
- AW-10. Rekomendacja finansowa CADTH 2010
- AW-11. Rekomendacja finansowa HAS 2008
- AW-12. Rekomendacja finansowa CCO 2006
- AW-13. Scientific Discussion, EMEA 2005
- AW-14. MabThera EPAR
- AW-15. Komunikaty bezpieczeństwa
- AW-16. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych