



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Leczenie choroby Hodgkina
przy wykorzystaniu produktu leczniczego
MabThera (rytuksymab)

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0431-19/2011

Warszawa, maj 2012

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

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

[REDAKTOWANE]

Otrzymano opinie od ekspertów, których dane są pogrubione. Osoby te zadeklarowały konflikt interesów.

Wystąpiono także z prośbą o opinię do [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Opinię otrzymano jedynie drogą mailową, bez Deklaracji Konflikty Interesów oraz Oświadczenia o Braku Konflikty Interesów.

Po zapoznaniu się z przedstawionymi konfliktami interesów, a także sytuacją braku Deklaracji Konflikty Interesów oraz Oświadczenia o Braku Konflikty Interesów w przypadku stanowiska [REDAKTOWANE], decyzją Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych otrzymane opinie zostały dopuszczone do procesu oceny przedmiotowego świadczenia.

Zastosowane skróty:

ABMT	Autologiczny przeszczep szpiku kostnego
ABVD	schemat chemioterapii: adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> - przeszczep komórek krwiotwórczych
BEACOPP	schemat chemioterapii: bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon
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>
cHL	ang. <i>classical Hodgkin Lymphoma</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
COPP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon
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>
EPOCH	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, winkrystyna, prednizon
E-VIP	Schemat chemioterapii: etopozyd, ifosfamid, cisplatyna, epirubicyna
FL	ang. <i>Follicular Lymphoma</i> - chłoniak grudkowy
FFTF	ang. <i>freedom from treatment failure</i>
GLSG	ang. <i>German Low Grade Lymphoma Study Group</i>
GHSG	ang. <i>German Hodgkin Study Group</i>
HHV-8	ang. <i>Human Herpesvirus 8</i> ; Ludzki wirus opryszczki typu 8
HL	ang. <i>Hodgkin Lymphoma</i> (choroba Hodgkina)

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
IWGC	ang. <i>International Working Group Criteria</i>
i.v.	ang. <i>Intravenously</i> - dożylnie
LPHL	ang. <i>Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma</i>
LdcHL	ang. <i>Lymphocyte depletion classical Hodgkin lymphoma</i>
MCL	ang. <i>Mantle Cell Lymphoma</i> - chłoniak z komórek płaszczka
MD	ang. <i>mean difference</i> - średnia różnic
mCR	ang. <i>molecular Complete Response</i> - molekularna Odpowiedź Całkowita
MINE	schemat chemioterapii: mitoksantron, ifosfamid, winorelbina, etopozyd, promieniowanie
MOPP	schemat chemioterapii: chlormetyna, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon
mRR	ang. <i>molecular Remission Rate</i> - odsetek Remisji Molekularnych
n/d	nie dotyczy
NHL	ang. <i>Non-Hodgkin's Lymphoma</i> - chłoniak nieziarniczny
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NLPHL	ang. <i>Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma</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.
OPPA	schemat chemioterapii: doksorubicyna, prokarbazyna, prednizon, winkrystyna
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. plasmablastic lymphoma)
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
R-CHOP	Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią CHOP
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
SD	ang. <i>Stable Disease</i> - stabilna choroba
TTP	ang. <i>Time to Progression</i> – czas do progresji
TCRBCL	ang. <i>T-cell rich B-cell lymphoma</i>
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.....	10
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	15
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	15
2.2.1. Istotność ocenianej technologii medycznej.....	15
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych.....	16
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
2.3. Interwencje oceniane i alternatywne.....	16
2.3.1. Interwencja oceniana	16
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	17
2.3.1.2. Wskazania, których dotyczy ocena.....	17
2.3.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	18
2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce.....	18
2.3.2. Interwencje alternatywne.....	18
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu wg ekspertów klinicznych	19
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić ocenianą interwencję wg ekspertów klinicznych	19
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych	20
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych	20
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych.....	20
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	22
3. Opinie ekspertów	24
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	27
4.1. Rekomendacje kliniczne	27
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	27
4.3. Inne opracowania dotyczące ocenianej technologii w przedmiotowym wskazaniu	28
5. Finansowanie ze środków publicznych.....	29
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	29
5.2. Stan finansowania technologii ocenianej ze środków publicznych w innych krajach	30
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	31
6.1. Analiza kliniczna	31
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	31
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	32
6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych.....	33

6.1.4. Wyniki analizy klinicznej	38
6.1.4.1. Skuteczność kliniczna.....	38
6.1.4.2. Bezpieczeństwo	43
6.2. Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia	50
7. Podsumowanie	51
7.1. Przestanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	51
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	51
8. Piśmiennictwo.....	55
9. Załączniki	56

1. Podstawowe informacje o ocenie

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 2011-12-05, MZ-PLA-460-12509-64/GB/11

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 2012-09-30

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej

Z pisma zlecającego: „**podanie rytuksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Hodgkina**”

Typ zlecenia:

w sprawie usunięcia danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na zasadzie art. 31e ust. 2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

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

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

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

Zauważyć przy tym należy, że zgodnie ze wspomnianą ustawą świadczenia chemioterapii niestandardowej, których dotyczy rozpatrywane zlecenie MZ, mają być realizowane na dotychczasowych zasadach, zatem w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, do końca 2013 roku.

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

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

Priorytet zdrowotny – choroby nowotworowe

Data sporządzenia wniosku:

b/d

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku:

b/d

Oceniana technologia medyczna:

MabThera (rytuksymab)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny):

Choroba Hodgkina, wskazanie off-label

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 przedmiocie **usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania** świadczenia opieki zdrowotnej **podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina** na zasadzie art. 31e ust. 2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), otrzymano pismem z dnia 5 grudnia 2011 r. (znak: MZ-PLA-460-12509-64/██/11). Termin realizacji zlecenia określono wówczas na 30 czerwca 2012 r.

Dnia 9 stycznia 2012 r. otrzymano pismo Ministerstwa Zdrowia (znak: MZ-PLA-460-12508-33/██/12 z dnia 3.01.2012) z zapytaniem na temat stanu prac odnośnie określonego wyżej zlecenia. Pismem z dnia 16 stycznia 2012 r. (znak: AOTM-OT-431-17(4)/██/2011) udzielono informacji o konieczności wstrzymania prac analitycznych z powodu dużej ilości zleceń o wyższej kategorii pilności. Minister Zdrowia pismem z dnia 5 marca 2012 (znak: MZ-PLA-460-12508-33/██/12) wyznaczył nowy termin realizacji zlecenia na koniec września 2012 r.

Dnia 5 marca 2012 r. zwrócono się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego z prośbą o przekazanie stosownych raportów HTA odnośnie ocenianej technologii (znak pisma: AOTM-OT-431-19(6)/██/2011). Firma poinformowała pismem z dnia 15 marca 2012 r. o możliwości przygotowania analiz po zakończeniu i opublikowaniu wyników toczących się badań klinicznych nad zastosowaniem rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina, to jest nie wcześniej niż w roku 2013. W związku z faktem, że wskazana przez firmę data przekazania materiałów znaczenie wykraczałaby poza wyznaczony przez MZ termin realizacji zlecenia, dnia 30 marca 2012 wystąpiono do Ministerstwa (pismo znak: AOTM-OT-431-19(19)/██/2011) o zgodę na przygotowanie przez AOTM skróconej oceny zastosowania rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina zawierającej analizę efektywności klinicznej przeprowadzoną w oparciu o przegląd systematyczny, przedstawienie wyników opublikowanych analiz ekonomicznych, rekomendacje kliniczne i finansowe, stanowiska eksperckie oraz dane NFZ dotyczące wielkości populacji i finansowania rytuksymabu w latach 2009-2011. Minister Zdrowia zaakceptował zaproponowany sposób oceny pismem z dnia 19 kwietnia 2012 r. (znak: MZ-PL-460-14444-3/██/12).

Stosowanie MabThery (rytuksymab) w leczeniu choroby Hodgkina nie jest zgodne z obecnie obowiązującym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego – jest stosowaniem w trybie *off-label*.

Źródło: I, II, III

2.1. Problem zdrowotny

Choroba Hodgkina (ang. *Hodgkin Lymphoma/HL, Hodgkin Disease/HD*, chłoniak ziarniczny, ziarnica złośliwa, ICD10: C81) to grupa chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej charakteryzujących się występowaniem komórek Reed/Sternberga oraz komórek Hodgkina, otoczonych komórkami odczynowymi, rozwojem głównie w obrębie węzłów chłonnych, tendencją do szerzenia się początkowo przez ciągłość na inne węzły chłonne, a w bardziej zaawansowanych stadiach drogą naczyni krwionośnych.

Obraz kliniczny:

1. Objawy ogólne, nieswoiste – tzw. objawy typu B (u ok. 30%): utrata masy ciała ok. 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy; gorączka > 38°C utrzymująca się powyżej 2 tygodni bez współistnienia zakażenia, wzmożona potliwość w nocy bez współistnienia zakażenia, znaczne osłabienie, nadmierna męczliwość uniemożliwiająca wykonywanie pracy lub codziennych czynności, świąd skóry, nietolerancja alkoholu (ból węzłów chłonnych po wypiciu);
2. Powiększenie węzłów chłonnych (u 95% chorych). Węzły są niebolesne, a ich powiększenie nie cofa się. Najczęściej zajęte są węzły powyżej przepony (szyjne – 60-80%; pachowe i śródpiersia – 5-

20%), rzadziej poniżej: pachwinowe i zaotrzewnowe (10%). Przy zajętych węzłach chłonnych szyjnych i nadobojczykowych po stronie lewej lub obustronnie w 50% przypadków zajęte są też węzły poniżej przepony, natomiast przy zajętych węzłach chłonnych po stronie prawej odsetek ten wynosi tylko 7%.

3. Objawy związane z powiększeniem węzłów chłonnych: w śródpiersiu – duszność, kaszel, a w skrajnych przypadkach zespół żyły głównej górnej; w przestrzeni zaotrzewnowej – dyskomfort w jamie brzusznej, trudności w oddawaniu moczu.
4. Zmiany pozawęzłowe: powiększenie śledziony, powiększenie wątroby – przy zajęciu śledziony w 30% przypadków współistnieją zmiany ziarnicze w wątrobie, a zajęciu wątroby towarzyszą zmiany w węzłach okołoaortalnych; zmiany ziarnicze poza układem chłonnym mogą występować w kościach (10-30% chorych), nerkach (13%), macicy (10%), jajnikach (5%), pęcherzu moczowym (5%), skórze (4%), ośrodkowym układzie nerwowym (2%), jądrach (0,5%). Rzadko dochodzi do zajęcia pierścienia Waldeyera.

We wczesnym okresie choroby przejście procesu ziarniczego z ogniska pierwotnego odbywa się przez ciągłość (90% przypadków) na przyległe okolice. Później dochodzi do rozszewienia drogą krwi i występowania zmian w odległych strukturach limfatycznych i narządach wewnętrznych. W czasach przed wdrożeniem do leczenia choroby Hodgkina radioterapii i chemioterapii 5 lat przeżywało ok. 5% chorych.

Do oceny stopnia klinicznego zaawansowania choroby służy **klasyfikacja Ann Arbor**:

- **stopień I** (ang. *clinical stage I*) – zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub ograniczone zajęcie pojedynczego narządu/miejsca pozalimfatycznego (IE)
- **stopień II** (ang. *clinical stage II*) – zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony (II) lub zlokalizowane (jednoogniskowe) zajęcie narządu pozalimfatycznego z objęciem jednej lub więcej okolicznych węzłów chłonnych z lub bez zajęcia innych węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony (IIE)
- **stopień III** (ang. *clinical stage III*) - zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony, czemu towarzyszyć może jednoogniskowe zajęcie narządu pozalimfatycznego (IIIE) lub zajęcie śledziony (IIIS) lub też jednoogniskowe zajęcie narządu pozalimfatycznego i zajęcie śledziony (IIIES)
- **stopień IV** (ang. *clinical stage IV*) - rozlane lub rozsiane zajęcie jednego lub więcej narządów pozalimfatycznych, niezależnie od stanu węzłów lub ograniczone zajęcie narządu pozalimfatycznego z zajęciem odległych węzłów chłonnych

Dodatkowo, przy każdym stopniu należy odnieść się do objawów ogólnych poprzez określenie: **A** - bez objawów ogólnych lub **B** - z występowaniem objawów ogólnych.

U pacjentów cierpiących na HL klasyfikacja Ann Arbor jest często łączona z oceną pod kątem **czynników prognostycznych** (patrz poniżej - Rokowanie). W związku z tym wyróżnia się 3 grupy: wczesny stopień korzystny (stopień I-II bez czynników niekorzystnych), wczesny stopień niekorzystny (stopień I-II z którymś z czynników niekorzystnych, takich jak duży guz śródpiersia, objawy B, liczne lokalizacje choroby) oraz zaawansowany stopień choroby (stopnie III-IV).

Chłoniak Hodgkina cechuje się wysoką wyleczalnością – jest to choroba o dużej chemio- i promieniowrażliwości. W Europie Zachodniej uzyskuje się **ponad 80% 10-letnich przeżyć**.

Etiologia i patogenez:

Etiologia choroby nie jest znana. Jako potencjalne czynniki etiologiczne bierze się pod uwagę m. in.: zakażenie wirusowe: EBV, HTLV-I, HTLV-II, HHV-6, CMV, promieniowanie jonizujące, immunosupresję. Istnieje predyspozycja genetyczna – ryzyko zachorowania u rodzeństwa tej samej płci jest zwiększone 10-krotnie, a u bliźniąt monozygotycznych ok. 100-krotnie, w porównaniu z bliźniętami dizygotycznymi i populacją ogólną.

Sugeruje się, że powstanie nowotworowego klonu w HL jest bezpośrednio konsekwencją utraty supresyjnego działania genu *p53* na wzrost komórek. Znaczenie w patogenezie HL mają niektóre cytokiny

wytwarzane przez komórki nowotworowe (IL-1, IL-2, TNF- α , IL-5), które nie tylko wpływają na charakter komórek odczynowych, ale także warunkują występowanie niektórych objawów klinicznych.

Epidemiologia:

W Polsce odnotowuje się **ok. 800 nowych zachorowań rocznie, co stanowi 0,8% wszystkich nowotworów i ok. 25% chłoniaków**. W ciągu ostatnich lat zapadalność w Polsce i na świecie utrzymuje się na poziomie stałym (2-3/100 000 rocznie).

W krajach rozwiniętych istnieją dwa szczyty zachorowań: w wieku 25-30 oraz 50-55 lat. Wskaźnik umieralności wynosi 1/100 000. Tabela poniżej przedstawia dane odnośnie liczby zachorowań w podziale na lata i płeć pacjentów wg Krajowego Rejestru Nowotworów dla rozpoznania: choroba Hodgkina (ICD-10 C81).

Tab.1. Liczba zachorowań dla rozpoznania: choroba Hodgkina (ICD-10 C81) wg Krajowego Rejestru Nowotworów.

Rok		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Liczba pacjentów	Kobiety	391	376	382	386	436	395	385	381	348	350
	Mężczyźni	430	473	390	449	418	424	388	363	362	391
Łączna liczba pacjentów		821	849	772	835	854	819	773	744	710	741

W przypadku zgonów w rozpoznaniu: chłoniak Hodgkina w ostatnich latach w Polsce odnotowuje się tendencje spadkową – od prawie 400 przypadków w roku 2000 do nieco ponad 200 w 2009. Tabela poniżej prezentuje szczegółowe dane odnośnie liczby zgonów w podziale na lata i płeć pacjentów wg Krajowego Rejestru Nowotworów dla rozpoznania: choroba Hodgkina (ICD-10 C81).

Tab.2. Liczba zgonów dla rozpoznania: choroba Hodgkina (ICD-10 C81) wg Krajowego Rejestru Nowotworów.

Rok		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Liczba pacjentów	Kobiety	154	159	169	133	131	141	141	132	110	80
	Mężczyźni	217	212	202	175	203	186	151	166	125	122
Łączna liczba pacjentów		371	371	371	308	334	327	292	294	235	202

Rozpoznanie:

Podstawą rozpoznania jest badanie histologiczne i immunohistochemiczne węzła chłonnego lub wycinka innej zajętej tkanki. Dodatkowo wykonuje się badania pomocnicze:

- 1) Badanie laryngologiczne z oceną jamy nosowej i gardła
- 2) Badania stomatologiczne – powinno być przeprowadzone na 10-14 dni przed rozpoczęciem chemio- lub radioterapii
- 3) Badania laboratoryjne krwi i moczu
- 4) Badania obrazowe (RTG, tomografia komputerowa, PET)
- 5) USG jamy brzusznej
- 6) Trepanobiopsja szpiku z talerza biodrowego
- 7) Scyntygrafia kości
- 8) Badanie czynności serca (EKG i echokardiografia)
- 9) Badanie wydolności płuc (spirometria)

Po ustaleniu rozpoznania należy ocenić:

- a) Stopień zaawansowania klinicznego choroby wg klasyfikacji Ann Arbor (patrz wyżej – Obraz kliniczny)
- b) Kliniczne i patologiczne czynniki rokownicze

- c) Wydolność narządów krytycznych ze względu na działania niepożądane leków i promieniowania jonizującego stosowanych w leczeniu (serce, płuca, nerki, wątroba)

Klasyfikacja histopatologiczna:

Zgodnie z obecną klasyfikacją WHO, wyróżnia się następujące typy HL:

1. HL klasyczny (ang. *classical HL – cHL*):
 - a) Stwardnienie guzkowe (ang. *nodular sclerosis classical HL- NSCHL*)
 - b) Postać mieszana (ang. *mixed cellularity classical HL - MCCHL*)
 - c) Z zanikiem limfocytów (ang. *lymphocytic depletion classical HL - LDCHL*)
 - d) Bogaty w limfocyty (ang. *lymphocyte-rich classical HL - LRCHL*)
2. HL nieklasyczny:
 - Guzkowy z przewagą limfocytów (ang. *nodular lymphocyte predominant HL - NLPHL*) lub z przewagą limfocytów (ang. *lymphocyte predominant HL - LPHL*)

HL klasyczny występuje częściej u płci męskiej <35 rż.; 70% chorych jest we wczesnym stopniu zaawansowania z zajęciem górnych węzłów szyjnych. Zwykle nie występują objawy ogólne, choroba szerzy się na przyległe grupy węzłów chłonnych i może ulegać histologicznej progresji.

HL nieklasyczny – guzkowy z przewagą limfocytów stanowi kilka procent przypadków HL, występuje głównie (70%) u młodych mężczyzn, lokalizuje się w węzłach chłonnych obwodowych, przebiega zwykle bardzo powoli, przez wiele lat bez klinicznej progresji choroby. Wznowy (powstające w sposób nieciągły z ogniska pierwotnego) dobrze poddają się leczeniu. Często współistnieje z chłoniakiem nieziarnicznym z komórek B.

Przy klasyfikowaniu pacjentów do konkretnego rozpoznania ICD10 w Polsce na uwagę zwraca fakt pewnej rozbieżności między polską edycją ICD10 (wg Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej, http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70, dostęp z 15.05.2012) a edycją WHO (<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96>, dostęp z 15.05.2012) – m.in. w edycji polskiej brak jest rozpoznania C81.4: HL bogatego w limfocyty (ang. *lymphocyte-rich classical HL - LRCHL*), inaczej jest też zdefiniowany kod C81.7: inna choroba Hodgkina w edycji polskiej, inny klasyczny chłoniak Hodgkina w edycji WHO. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tab.3. Klasyfikacja ICD10 wg edycji polskiej i WHO

ICD10 – edycja polska	ICD10 – edycja WHO
C81 Choroba Hodgkina	C81 Hodgkin lymphoma
C81.0 Przewaga limfocytów	C81.0 Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
C81.1 Stwardnienie guzkowe	C81.1 Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma
C81.2 Mieszankomórkowa	C81.2 Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
C81.3 Zmniejszenie limfocytów	C81.3 Lymphocytic depletion classical Hodgkin lymphoma
C81.7 Inna choroba Hodgkina	C81.4 Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
C81.9 Choroba Hodgkina, nie określona	Excl.: lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (C81.0) C81.7 Other classical Hodgkin lymphoma Classic Hodgkin lymphoma, type not specified C81.9 Hodgkin lymphoma, unspecified

Rokowanie:

Niekorzystne czynniki rokownicze w **stadium I i II** (rokowanie jest korzystne jeśli brak wymienionych niżej czynników):

1. Guz śródpiersia zajmujący $>1/3$ maksymalnego wymiaru poprzecznego klatki piersiowej w tomografii komputerowej lub na standardowym RTG w projekcji PA lub guz w innej okolicy w największym wymiarze ≥ 10 cm (cecha X)
2. Zajęcie narządów pozalimfatycznych (cecha E)
3. OB >50 mm po 1 h gdy nie ma objawów ogólnych, a >30 mm po 1 h przy współistnieniu objawów ogólnych
4. Zajęcie ≥ 3 grup węzłów chłonnych
5. Objawy ogólne (cecha B)

Niekorzystne czynniki rokownicze w **stadium III i IV** (wchodzą w skład międzynarodowego wskaźnika rokowniczego IPI):

1. Stężenie albuminy w osoczu $<4,0$ g/dl
2. Stężenie Hb $<10,5$ g/dl
3. Płeć męska
4. Wiek ≥ 45 lat
5. IV stopień zaawansowania klinicznego
6. Liczba leukocytów ≥ 15.000 μ l
7. Liczba limfocytów $<600/\mu$ l lub $<8\%$

W przypadku obecności 0-3 ww. czynników rokowanie jest korzystne – odsetek 5-letnich przeżyć bez wznowy choroby po leczeniu pierwszego rzutu wynosi 60-80%, w porównaniu z 40-50% gdy występuje 4-7 ww. czynników (rokowanie niekorzystne).

Leczenie:

1. **Radioterapia radykalna wielkopolowa** – dawniej stosowana we wczesnych stadiach klinicznych (I i II stadium) HL bez niekorzystnych czynników rokowniczych. Z powodu ryzyka występowania niekorzystnych skutków odległych obecnie rzadko używana.
2. **Chemioterapia radykalna** – jest metodą z wyboru w przypadkach bardziej zaawansowanych (III i IV stadium). Podstawowym schematem jest ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyne), a wyjątkowo – u chorych w starszym wieku ze współistniejącymi chorobami układu krążenia lub układu oddechowego – stosuje się program MOPP (chlormetyna, winkrystyna, prokarbazyne, prednizon). W programach drugiego rzutu stosuje się cykle chemioterapii konwencjonalnej. Zakwalifikowanie chorego do chemioterapii radykalnej nie wyklucza możliwości zastosowania ograniczonej radioterapii jako leczenia uzupełniającego w przypadku niecałkowitej regresji.
3. **Leczenie skojarzone** – jest stosowane w najliczniejszej grupie chorych, u których przy wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego stwierdza się niekorzystne czynniki rokownicze.
4. **Leczenie progresji lub wznowy** – wyróżnia się:
 - oporność pierwotną choroby – chory nigdy nie osiąga całkowitej remisji,
 - wznowę wczesną – do 12 miesięcy od osiągnięcia CR,
 - wznowę późną – po 12 miesiącach od osiągnięcia CR.

Większość (80-90%) wznów HL występuje w ciągu pierwszych 2-3 lat po leczeniu. Konieczna jest weryfikacja histopatologiczna wznowy i ponowne wykonanie badań w celu określenia jej zasięgu. Należy dążyć do zaplanowania leczenia maksymalnie radykalnego, szczególnie w przypadkach pierwszej wznowy, gdyż w wielu sytuacjach możliwe jest osiągnięcie całkowitego wyleczenia. Stosuje się chemioterapię wysokodawkową wspomaganą autologicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych. W przypadku wznowy po 12 miesiącach od leczenia pierwotnego można rozważyć zastosowanie tego samego programu chemioterapii. Po zastosowaniu chemioterapii konwencjonalnej II rzutu w przypadkach pierwotnej progresji HL uzyskiwane przeżycia chorych nie przekraczają 8 lat, natomiast dla wznów wczesnych i późnych całkowite przeżycia 20-letnie wynoszą odpowiednio 11% i 20%. W przypadkach wznów po radioterapii u chorych w stadium I lub II przeżycia całkowite po zastosowaniu chemioterapii konwencjonalnej wynoszą 50-70%. Leczenie wg programu ABVD daje ok. 50% wieloletnich bezobjawowych przeżyć. Wznowa po pierwotnej chemioterapii jest trudna

do leczenia. W przypadkach progresji pierwotnej lub wznowy wczesnej konieczne jest rozważenie zastosowania chemioterapii wysokodawkowej połączonej z autologicznym przeszczepem komórek krwiotwórczych. Wznowy późne można leczyć wg programów pierwszego rzutu, ze skutkiem uzyskania 2 remisji całkowitej w 50% przypadków. Znaczną poprawę wyników leczenia obserwuje się po zastosowaniu programu BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) u chorych na HL w wyższych stopniach zaawansowania (90-95% przeżyć bezobjawowych).

5. **Nowe metody** – Prowadzone są badania kliniczne z zastosowaniem: innych cytostatyków (winorelbiny, idarubicyny, gemcytabiny i ifosfamid); przeciwciał monoklonalnych, np. **rytuksymab**; przeciwciał monoklonalnych z radionuklidem (radioimmunoterapia); interleukiny 2; inhibitora acetylazy histonowej.

Źródło: 1, http://85.128.14.124/krn/liczba_zach_rozp/default.asp - dostęp 16.05.2012r.

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

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

[^]ekspert zadeklarował konflikt interesów

* Wszystkie wymienione konsekwencje występują w przypadku niewyleczenia choroby.

** Trudno przyporządkować tutaj gotowej formule, raczej efekty będą widoczne (jak mnie się wydaje) w dłuższej perspektywie życiowej pacjenta.

Źródło: IV

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

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

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. 5. 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
█ [^]	X*	X*	X*	X*
█ [^]		X		
█ [^] **				

[^]ekspert zadeklarował konflikt interesów

* Wszystkie wymienione konsekwencje występują w przypadku nie wyleczenia choroby.

** Trudno przyporządkować tutaj gotowej formule, raczej efekty będą widoczne (jak mnie się wydaje) w dłuższej perspektywie życiowej pacjenta.

Źródło: IV

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Leczenie choroby Hodgkina zostało opisane w pkt. 2.1. W rozpatrywanym wskazaniu klinicznym świadczeniami alternatywnymi są technologie medyczne/postępowania stosowane bez rytuksymabu. Technologie te zostały opisane w punkcie 2.3.2.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych KRN w latach od 2000 do 2009 rocznie w Polsce rejestrowano średnio od ok. 710 do 850 przypadków zachorowań na chorobę Hodgkina zgodnie z kodem C81. Szczegółowe dane epidemiologiczne w odniesieniu do choroby Hodgkina wg KRN przedstawione są w pkt 2.1. w części 'epidemiologia'.

Na podstawie danych uzyskanych z DGL NFZ można przyjąć, że wielkość wnioskowanej populacji, której udzielone zostały świadczenia wynosiła w 2010 roku 12 pacjentów, natomiast w roku 2011 6 pacjentów. Należy przy tym pamiętać, że powyższe dane odnośnie liczby pacjentów mogą być obciążone błędem - ze względu na specyfikę zasad TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” możliwe jest, że terapia jednego pacjenta mogła być rozliczana w dwóch latach, nie jest wiadome także, na jakich etapach choroby, w jakich schematach lek był podawany i jakie były tego konsekwencje finansowe wykraczające poza rozpatrywany TPZ (np. pacjent przyjął rytuksymab zamiast innej interwencji). Ponadto, zgodnie z obowiązującymi zasadami raportowania przez świadczeniodawców do NFZ wykonanych świadczeń, podmioty te mogą wprowadzić zmiany w przekazane dane do 5 lat po ich sprawozdaniu.

Źródło: IV, http://85.128.14.124/krn/liczba_zach_rozp/default.asp

2.3. Interwencje oceniane i alternatywne

2.3.1. Interwencja oceniana

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 niezłośliwe (NHL) – leczenie wcześniej nieleczonych chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią; leczenie podtrzymujące chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne; w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii; leczenie chorych na chłoniaki niezłośliwe 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.

Przeciwwskazania:

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

Źródło: V

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

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

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne na czas nieokreślony.

Źródło: V

2.3.1.2. Wskazania, których dotyczy ocena

Choroba Hodgkina, wskazanie off-label

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

	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie
^	<p>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 wielogniskowej choroby Castlemana związanej z HHV8, pierwotny chłoniak wysiękowy, chłoniak Burkitta, chłoniak nieklasyfikowany o cechach pośrednich między DLBCL a chłoniakiem Burkitta, chłoniak nieklasyfikowany o cechach pośrednich między DLBCL a 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 śledziony z komórek B, chłoniak limfo plazmatyczny, chłoniak z komórek B na tle reaktywacji wirusa EBV, chłoniak limfo blastyczny z komórek B (głównie dzieci), chłoniak Hodgkina (5 podtypów).</p> <p>W 2009 r. zarejestrowano z Krajowym Rejestrze Nowotworów ponad 4800 (w tej liczbie 14% przypadków zarejestrowanych jako C85 – „inne i nieokreślone”, ale nie znajduje się szpiczak plazmocytowy) nowych zachorowań na chłoniaki z komórek B, w tym 15% zachorowań na chłoniaka Hodgkina (n=741). Struktura zachorowań obejmowała: CLL/SLL – 34%, DLBCL – 30%, MCL – 10%, FL – 6%. (Oszacowanie własne na podstawie http://epid.coi.waw.pl/krn; dostęp 20.12.2011).</p>
^	W hematologii wszystkie chłoniaki nie-Hodgkingowskie posiadające antygen CD20, na które oddziałuje przeciwciało
^	Chłoniaki z limfocytami CD20+, przewlekła białaczka limfatyczna, reumatoidalne zapalenie stawów

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: IV

2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce

W omawianym wskazaniu rytuksymab nie był wcześniej oceniany przez AOTM.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

2.3.2. Interwencje alternatywne

Jak wynika z danych przedstawionych w literaturze, a przede wszystkim w odnalezionych publikacjach dotyczących badań klinicznych nad zastosowaniem rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina (patrz pkt 6 – Wskazanie dowodów naukowych), lek ten może być stosowany w tej jednostce chorobowej na różnych jej etapach (pacjenci nowozdiagnozowani lub po nawrocie) i w różnych schematach (monoterapia lub skojarzenie z chemioterapią, najczęściej z ABVD oraz gemcytabiną).

Wobec tego interwencjami alternatywnymi dla MabThery w rzeczywistej praktyce medycznej w rozpatrywanym wskazaniu może być przede wszystkim chemioterapia, głównie schematy ABVD oraz gemcytabina. Wydaje się też, że możliwe jest stosowanie jako interwencje alternatywne radioterapii,

immunoterapii innej niż rytuksymab (np. brentuximab vedotin dostępny w Polsce w ramach importu docelowego), autotransplantacji komórek krwiotwórczych, leczenia skojarzonego w/w metodami czy opieki paliatywnej.

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

Źródło: 1, IV

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

	Opinia
^	Pierwsza linia leczenia: - chemioterapia (ABVD lub BEACOPP) oraz uzupełniające napromieniowanie okolic wyjściowo zajętych (stadium ograniczone) - chemioterapia (ABVD lub BEACOPP) (stadium zaawansowane) - radioterapia okolicy zajętej (postać nieklasyczna, stadium ograniczone) Druga linia leczenia: - chemioterapia drugiej linii oraz autotransplantacja komórek krwiotwórczych - brentuximab vedotin
^	Chemioterapia (np. ABVD, BEACOPP eskalowany, ESHAP) oraz radioterapia.
^	Leczenie postaci z przewagą limfocytów zależy od stadium klinicznego i składać się na nie może: radioterapia, chemioterapia- ABVD, CHOP, CVP: ± MabThera.

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: IV

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

	Opinia
^	Raczej można oczekiwać wzbogacenia leczenia.
^	Inne przeciwciała monoklonalne CD20.
^	Leczenie postaci z przewagą limfocytów zależy od stadium klinicznego i składać się na nie może: radioterapia, chemioterapia- ABVD, CHOP, CVP.

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: IV

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. 9. Najtańsza interwencja stosowana w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

	Opinia
^	Chemioterapia wg programu ABVD.
^	-
^	Leczenie postaci z przewagą limfocytów zależy od stadium klinicznego i składać się na nie może: radioterapia, chemioterapia- ABVD, CHOP, CVP.

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: IV

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. 10. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

	Opinia
^	Chemioterapia ABVD i napromieniowanie okoli zajętych wyjściowo (stadium ograniczone) lub ABVD i napromieniowanie okolic zmian rezydualnych (stadium zaawansowane) stanowią metodę leczenia standardowego, zalecanego przez towarzystwa międzynarodowe, jako metody o optymalnym wskaźniku terapeutycznym (ok. 70% wyleczeń). Zastosowanie intensywnej chemioterapii (BEACOPP) wiąże się z nieco (10-15%) większą skutecznością, ale ze znacznie większą toksycznością. W drugiej linii leczenia – najskuteczniejsze jest zastosowanie autotransplantacji komórek krwiotwórczych po uzyskaniu drugiej remisji. W trzeciej linii leczenia – najskuteczniejsze jest przeciwciało brentuximab vedotin.
^	Chemioterapia (wspomniane schematy: ABVD, BEACOPP itd.) i/lub radioterapia.
^	Leczenie postaci z przewagą limfocytów zależy od stadium klinicznego i składać się na nie może: radioterapia, chemioterapia- ABVD, CHOP, CVP: ± MabThera.

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: IV

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 w rozpatrywanym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

Tab. 11. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

	Opinia
^	Pierwsza linia leczenia: - chemioterapia (ABVD lub BEACOPP) oraz uzupełniające napromieniowanie okolic wyjściowo zajętych (stadium ograniczone) - chemioterapia (ABVD lub BEACOPP) (stadium zaawansowane) - radioterapia okolicy zajętej (postać nieklasyczna, stadium ograniczone) Druga linia leczenia: - chemioterapia drugiej linii oraz autotransplantacja komórek krwiotwórczych
^	Chemioterapia (wspomniane schematy: ABVD, BEACOPP itd.) i/lub radioterapia, vide: NCCN guidelines ver. 2.2012
^	Sądzę, że obecnie leczenie postaci z przewagą limfocytów zależy od stadium klinicznego i składać się na nie może: radioterapia, chemioterapia - ABVD, CHOP, CVP: ± MabThera.

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: IV

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

Dotychczas, w AOTM nie procedowano nad oceną zastosowania różnych technologii w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Tabela poniżej przedstawia natomiast zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM odnoszących się do stosowania rytuksymabu w różnych jednostkach chorobowych.

Tab. 12. 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
<p>Stanowisko RP nr 9/2012</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 7/2012</p>	28.02.2012	<p>Chłoniaki nieziarnicze grudkowe i rozlane</p>	<p>Rada uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (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.</p> <p>Rada uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (MabThera®)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią. - Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe. - Leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP. 	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)” w monoterapii u chorych w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, realizowanego w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią; - jako terapii podtrzymującej po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego u dorosłych chorych; - u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP realizowanych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.

<p>Stanowisko RK nr 110/2011</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 90/2011</p>	<p>19.12.2011</p>	<p>Przewlekła białaczka limfocytowa</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.</p>	<p>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”.</p> <p>Nie jest również rekomendowana zmiana poziomu lub sposobu finansowania wyżej wymienionego świadczenia.</p>
<p>Stanowisko RK nr 94/2011</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 79/2011</p>	<p>07.11.2011</p>	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (MabThera®)” pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny.</p>	<p>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.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov>

3. Opinie ekspertów

Stanowiska własne w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii:

- [REDACTED] ^:

„Do czasu opublikowania wyników badań randomizowanych w pierwszej linii leczenia, rytuksymab powinien być dostępny dla chorych na chłoniaka Hodgkina w szczególnych sytuacjach klinicznych:

- choroba nawrotowa i oporna na chemioterapię
- postać nieklasyczna (guzkowa z przewagą limfocytów)
- brak możliwości zastosowania chemioterapii, mimo istniejących wskazań do leczenia systemowego, ze względu na wyczerpanie możliwości chemioterapii lub wystąpienie przeciwwskazań – np. niewydolność szpiku z powodu jego zajęcia lub aplazji polekowej.”

- [REDACTED] ^:

„Wymieniony lek powinien być finansowany ze środków publicznych”

- [REDACTED] ^:

„Liczba tych chorych nie jest duża wobec czego nie można było przeprowadzić przekonujące pod względem statystycznym badania, ale wobec przypuszczalnej korzyści, które może odnieść pacjent w przyszłości wg mnie to leczenie byłoby uzasadnione.”

- [REDACTED] – ekspert nie przekazał
Deklaracji Konflikty Interesów oraz Oświadczenia o Braku Konflikty Interesów:

„Chłoniak Hodgkina (*ang. Hodgkin lymphoma, HL*) należy do stosunkowo rzadkich nowotworów. W Polsce rejestrowanych jest około 1000 nowych zachorowań rocznie. Stanowi on 15% wszystkich chłoniaków (częstość występowania około 9000 nowych zachorowań rocznie). HL stanowi około 0,7% wszystkich nowotworów. Wskaźniki zachorowalności (na 100 000 ludności); dla mężczyzn 2,1 a dla kobiet 1,9. Odpowiednio wskaźniki umieralności 1,1 i 0,9. Najwięcej zachorowań występuje w wieku 25-30 lat (niektórzy autorzy podają wiek 20-35) oraz 50-55 rok życia. W badaniach mikroskopowych i immunohistochemicznych stwierdza się komórki Hodgkina (jednojądrzaste) i Reed-Sternberga (wielojądrzaste), którym towarzyszą komórki odczynowe (limfocyty, histiocyty, eozynofile, neutrofile, plazmocyty i fibroblasty). Wiele informacji potwierdza limfoidalny (B-komórkowy) charakter komórek Hodgkina i Reed-Sternberga. W przypadkach chłoniaka Hodgkina o podtypie histologicznym LP (NLPHL) wykazano ekspresję antygenów powierzchniowych dla komórek B (w tym CD20). Częstość występowania ekspresji CD20+ w klasycznej postaci chłoniaka Hodgkina 15-30%, natomiast 100% w postaci NLP (guzkowa postać LP). Badania immunohistochemiczne doprowadziły do przyjęcia nazwy chłoniaka Hodgkina dla ziarnicy złośliwej i włączenie jej do chłoniaków złośliwych (złośliwe elementy to limfocyty) oraz oddzielenie klasycznego fenotypu (ziarnica klasyczna z typami NS, MC, LD i nieliczne przypadki LP) od typu LP z obecnością markerów komórek (*ang. nodular lymphocyte predominant Hodgkin`s lymphoma, NLPHL*). W roku 1997 przedstawiono obowiązujący podział (WHO 1997):

-nieklasyczny chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów(LP)+/-rozrost rozlany (NLPHL)

-klasyczny chłoniak Hogkina:

a) bogaty w limfocyty (*ang. lymphocyte rich classic HL; LRCHL*)

b) stwardnienie guzkowe (*ang. nodular sclerosis HL; NSHL*)

c) mieszany (*ang. mixed cellularity HL; MCHL*)

d) z zanikiem limfocytów (*ang. lymphocyte depleted HI; MCHL*).

Ocena stopnia zaawansowania chłoniaka Hodgkina oparta o klasyfikację Ann Arbor jest konieczna celem prowadzenia optymalnego postępowania leczniczego. Klasyfikacja stopnia zaawansowania zawiera również występowanie objawów systemowych (ogólnych) chłoniaka Hodgkina: litera B-występują, litera A-ich brak. Ważne jest również ustalenie występowania czynników ryzyka: rozległe zmiany w śródpiersiu, objawy B, zajęcie chorobą powyżej 3 okolic anatomicznych, wartość Ob., lokalizacja pozalimatyczna E, wiek powyżej

45 lat, płeć męska, stężenie hemoglobiny poniżej 10,5g/dl, poziom albumin poniżej 4,0g/dl, zaawansowanie w stopniu IV, leukocytoza 15000/mL i powyżej, limfocytopenia poniżej 600/mL lub poniżej 8%. Podstawowym schematem leczenia systemowego jest ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, dakarbazyna, winblastyna) skojarzona lub nie w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego. Schematy leczenia II rzutu to: CN3OP, ESHAP, DHAP, ICE, IGEV. W przebiegu chłoniaka Hodgkina wyróżnia się zarówno oporność pierwotną (brak całkowitej remisji (CR) jako odpowiedzi na leczenie) oraz wznowy (wczesna do 12 miesięcy od CR i późna po 12 miesiącach od CR). Większość wznów występuje w pierwszych 2-3 latach po leczeniu pierwotnym. Nawrót HL występuje u 15-20% pacjentów w stopniach I-II a u 35-40% chorych w stopniach III-IV.

W leczeniu stosuje się chemioterapię wysokodawkowaną z auto HCT, programy BEACOPP i schematy II rzutu z immunoterapią (npR-ICE) lub nowe leki: winorelbina, idarubicyna, gemcytabina z immunoterapią. Immunoterapia znajduje zastosowanie zarówno w leczeniu I rzutu rzadkich postaci (NLPHL), jak i w zwalczaniu przetrwałych komórek nowotworowych (opornych na zastosowane uprzednio intensywne schematy chemioterapii).

Najczęściej stosowaną immunoterapią jest immunoterapia bierna (przeciwciała monoklonalne specyficznym skierowane na komórki nowotworowe) z zastosowaniem chimerycznego przeciwciała anty-CD20 (rytuksymab).

Wykazano skuteczność kliniczną anty-CD20 przeciwciała monoklonalnego (rytuksymab) w postaci LP chłoniaka Hodgkina (HL), w którym komórki Hodgkina (H) i Reed- Sternberga (RS) wykazują ekspresję komórek B CD20+(100%). Ekspresja CD20+ w postaciach klasycznych to 15-30% przypadków.

W wielośrodowym badaniu II fazy u 11 pacjentów na oporną postać HL z CD20+ leczonych z zastosowaniem standardowej dawki rytuksymabu (4 x 375 mg/m², co tydzień). Dziewięciu pacjentów uzyskało całkowitą remisję, a dwóch częściową. Dziesięciu chorych obserwowanych jest nadal z medianą 14 miesięcy (zakres 5-19 miesięcy). Podobne wyniki zaobserwowano w innym badaniu, gdzie 22 chorych z nawrotową oporną na leczenie postacią HL uzyskało 100% odpowiedzi na leczenie.

Rytuksymab jest mniej skuteczny w klasycznej postaci (stwardnienie guzkowe-NS). Nie jest to zaskakujące, ponieważ występowanie ekspresji CD20+ jest tu w niewielkim odsetku chorych. W jednym z badań oceniono odpowiedź u 22 pacjentów HL, u których zastosowano rytuksymab 6x375 mg/m² . U 5 z 22 chorych wykazano odpowiedź z czasem trwania (mediana) 7.8 miesiąca.

Wykazano znaczne zmniejszenie (regresję) zmian węzłowych i potwierdzono badaniami immunohistochemicznymi znaczne zmniejszenie ekspresji CD20+ na komórkach chłoniaka.

Mimo wielu badań przeprowadzonych w tej kwestii, niewiele jest badań fazy III. Konieczne są dalsze badania mimo wykazanej skuteczności (grupy badane jednak małe).

Najbardziej wartościowe jest badanie GHSG (Niemiecka Grupa Leczenia HL): stopień zaawansowania IA LPHL bez czynników ryzyka w I linii leczenia. Zrekrutowano do badania 29 pacjentów, zakończona rekrutacja w grudniu 2007 roku a wyniki przedstawione w 2009 roku. Wykazano iż rytuksymab jest niezwykle skuteczny, ale może być stosowany tylko w ograniczonej podgrupie Hodgkina - pacjenci chłoniaka z LPHL (o niskich stopniach zaawansowania). Badanie to stało się podstawą uzasadnienia przeprowadzonych późniejszych badań.

Drugą grupą pacjentów, która odniesie korzyść z zastosowania rytuksymabu to chorzy w postaci klasycznej nawrotowej w fazie oporności na leczenie przy ekspresji CD20+ także w połączeniu z cytostatykami skutecznymi (gemcytabina, ifosfamid, oxaliplatyna i inne). Takie zastosowanie uzasadniły wyniki przeprowadzonych badań.

Ostatecznie: rytuksymab stosowany jest w pierwszorzutowym leczeniu NLPHL oraz w nawrotach u pacjentów z postacią NLPHLCD20+ uzyskując 86% odpowiedzi na leczenie, ale trwających krótko. Dla pacjentów, którym pozostaje jedynie leczenie paliatywne czy objawowe ta krótkotrwała odpowiedź jest wartością ogromną. Rytuksymab wprowadzony do leczenia w grupie chorych z nawrotami z postacią klasyczną chłoniaka Hodgkina daje 22% odpowiedzi. Włączając rytuksymab do leczenia skojarzonego klasycznego HL CD20(-)z nowymi lekami: gemcytabina, winorelbina zwiększa odsetek odpowiedzi do 48%.

Wykorzystywany jest tu efekt działania na mikrośrodowisko wokół komórek macierzystych dla chłoniaka Hodgkina, które prawdopodobnie wykazują ekspresję antygenu CD20 i stanowią w ten sposób dodatkową tarczę dla rytuksymabu. Poniżej kilka przykładów z wynikami :

1. Rytuksymab (LPHL) 4×1 w bolusie dożylnym / powikłania: katar, gorączka, dreszcze, nudności 8/14 CR (całkowita remisja) i 4/14 PR (częściowa remisja); podana dawka: 375 mg/m^2
2. Rytuksymab (LPHL) 4×1 w bolusie dożylnym / nie stwierdzono toksyczności 3 stopnia; odpowiedzi: 12/22 PR (częściowa remisja) oraz 10/22 NC (stabilizacja); podana dawka: 375 mg/m^2
3. Rytuksymab (cHL*) 6×1 w bolusie dożylnym / wyniki: NC 1/15, PR 2/15, CR 7/15; podana dawka: 375 mg/m^2

* cHL- classical HL

Konieczne staje się włączenie wskazania do stosowania rytuksymabu (poza chłoniakami nieziarniczymi, przewlekłą białaczką limfocytową i reumatoidalnym zapaleniem stawów) także chłoniaka Hodgkina NLPHL i postaci klasycznych HL przy CD20+ zarówno dla leczenia I rzutu, jak i nawrotów choroby. Liczba chorych którzy uzyskają korzyść z takiego postępowania jest niewielka w skali roku (50-100), skróci się czas ich oczekiwania na uzyskanie zgody na leczenie w ramach programu leczenia chemioterapia niestandardowa, koszty poniesione na leczenie będą zrekompensowane dobrymi wynikami postępowania, nie obciążą nadbyteż budżetu Państwa a jednocześnie wprowadzona zostanie skuteczna metoda postępowania. Nadal pozostaje jednak do zastanowienia i rozważenia (w tym badań) metoda podtrzymująca po uzyskaniu całkowitej remisji (CR) podawanie rytuksymabu co 7-8 tygodni przez 2 lata (podobnie jak w chłoniakach grudkowych)."

^ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło: IV

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2012

Rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią jest rekomendowany w leczeniu pacjentów z LPHL (ang. *Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma* – chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów) w stadium IB, IIB, III i IV choroby.

Rytuksymab (\pm radioterapia) może być stosowany na wszystkich etapach leczenia LPHL, tj. zarówno w terapii inicjującej, jak i w leczeniu choroby nawrotowej. Dopuszczalne jest jego stosowanie w monoterapii lub w skojarzeniu z najczęściej stosowanymi schematami chemioterapii:

- ABVD
- CHOP
- CVP
- EPOCH

U pacjentów z LPHL, u których wcześniej stosowano rytuksymab w monoterapii, należy rozważyć podtrzymanie rytuksymabem przez okres 2 lat.

Uwaga analityka AOTM: rekomendacja oparta jest na wynikach 3 opisanych niżej badań (*Ekstrand 2003, Eichenauer 2011, Schulz 2008* – patrz pkt 6 Wskazanie dowodów naukowych). Dodatkowo, powołano się na wyniki 2 badań przedstawionych w abstraktach konferencyjnych opisujących skuteczność rytuksymabu w leczeniu chorych na LPHL (*Horning 2007 i Advani 2011*). Do dowodów włączono również badanie *Azim 2009* przeprowadzone na 7 pacjentach, sprawdzające skuteczność rytuksymabu w monoterapii, jaki również w połączeniu z chemioterapią.

Badania *Horning 2007* i *Advani 2011* zostały wyszukane przez analityków AOTM w procesie przeszukiwania medycznych baz danych (patrz pkt 6 poniżej), jednak zostały wykluczone z analizy ze względu na fakt, że opisane były jedynie w formie abstraktów. Natomiast publikacja dotycząca badania *Azim 2009* na czas zakończenia prac nad niniejszym raportem nie była dostępna analitykom w wersji pełnotekstowej.

Źródło: VI

European Society for Medical Oncology (ESMO), 2011

W przypadku nawrotowego LPHL zaleca się stosowanie rytuksymabu w monoterapii. Pacjenci z nawrotowym LPHL powinni otrzymywać bardziej agresywne leczenie możliwie skojarzone z rytuksymabem.

Źródło: VII

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku przeszukania baz danych analitycy AOTM nie natrafili na żadne rekomendacje dotyczące finansowania MabThery (rytuksymabu) ze środków publicznych w rozważanym wskazaniu.

4.3. *Inne opracowania dotyczące ocenianej technologii w przedmiotowym wskazaniu*

Odnaleziono amerykańskie opracowanie zlecone przez **Agency for Healthcare Research and Quality of the U. S. Department of Health and Human Services (AHRQ)**, wykonane przez Duke Evidence-Based Practice Center, jednak AHRQ zastrzega, że opinie wyrażone w opracowaniu niekoniecznie pokrywają się z jego stanowiskiem, nie można więc traktować go bezpośrednio jako rekomendacji.

W celu wykonania opracowania przeszukano bazę Medline, datą końcową objętą wyszukiwaniem jest 14 wrzesień 2007 r. Wyniki oparte były głównie na 2 badaniach II fazy (opisanych poniżej w części odnoszącej się do skuteczności klinicznej – *Ekstrand 2003 i Rehwald 2003*), do analizy włączono dodatkowo doniesienia typu *case reports* – opisy pojedynczych przypadków zastosowań leku u pacjentów chorych na chłoniaki Hodgkina. Autorzy opracowania twierdzą, że wyniki przytoczonych badań sugerują, iż rytuksymab jest skuteczny w krótkim okresie czasu i jest dobrze tolerowany przez pacjentów, jednak ma ograniczony czas odpowiedzi.

Źródło: VIII

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z korespondencją z NFZ (znak pisma: NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/ [REDACTED] z dnia 10.02.2012 r.), leczenie rytuksymabem większości pacjentów cierpiących na chorobę Hodgkina zachodzi w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” (zgodnie z Zarządzeniem Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne, z późniejszymi zmianami, Treść Programu zawiera załącznik IX). Lek w leczeniu tej jednostki chorobowej finansowany jest także w pojedynczych przypadkach w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych”.

Poniższe tabele przedstawiają ilość chorych (unikalnych numerów PESEL) oraz wartość świadczeń wykonanych w poszczególnych latach dla kodu rozpoznania ICD-10 C81. Poszczególne tabele pokazują dane o finansowaniu z poszczególnych źródeł: TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” oraz katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Dane pochodzą z wyżej wymienionego pisma NFZ.

Tab. 13. Liczby pacjentów (niepowtarzalnych numerów Pesel), wskazań ICD-10 C81, kosztów refundacji w latach 2010 – 2011 w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” dla substancji rytuksymab.

Kod ICD-10	2010		2011	
	Liczba unikalnych nr Pesel	Wartość świadczeń	Liczba unikalnych nr Pesel	Wartość świadczeń
C81	1	175200	1	35758,12
C81.0	3	528091,85	2	267957
C81.1	5	481600,03	1	88023,51
C81.7	2	116595,9	1	63649,44
C81.9	1	114944,16	1	118539
Suma:	12	1 416 431,94	6	573 927,07

Tab. 14. Liczby pacjentów (niepowtarzalnych numerów Pesel), wskazań ICD-10 C81, kosztów refundacji w latach 2009 – 2011 w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych” dla substancji rytuksymab.

Kod ICD-10	2009		2010		2011	
	Liczba unikalnych nr Pesel	Wartość świadczeń	Liczba unikalnych nr Pesel	Wartość świadczeń	Liczba unikalnych nr Pesel	Wartość świadczeń
C81	1	7707	-	-	-	-
C81.0	1	13212	-	-	1	18149,24
C81.1	2	23052,19	-	-	-	-
C81.2	1	6606	-	-	-	-
C81.9	3	15138,75	3	33745,65	-	-
Suma:	8	65 715,94	3	33 745,65	1	18 149,24

Tab. 15. Liczby pacjentów (niepowtarzalnych numerów Pesel), wskazań ICD-10 C81, kosztów refundacji w latach 2009 – 2011 w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii dla substancji rytuksymab.

Kod ICD-10	2009		2010		2011	
	Liczba unikalnych nr Pesel	Wartość świadczeń	Liczba unikalnych nr Pesel	Wartość świadczeń	Liczba unikalnych nr Pesel	Wartość świadczeń
C81	1	6606	-	-	-	-
C81.0	-	-	-	-	1	6145,1
C81.1	2	6606	-	-	-	-
Suma	3	13 212	-	-	1	6 145,1

Rytuksymab stosowany w zarejestrowanych wskazaniach finansowany jest w następujący sposób:

- w leczeniu chłoniaków nieziarniczych grudkowych (C82) oraz rozlanych (C83, a dokładnie – chłoniak rozlany z dużych komórek B) – w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”
- w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (M05, M06) – w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”
- w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (C91.1) – w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

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

Stosowanie określonych substancji leczniczych w ramach Terapeutycznych Programów Zdrowotnych stanowi świadczenie gwarantowane na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148 z późn. zm.), natomiast w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii – na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U.09.140.1143 z późn. zm.).

Źródło: II

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

Podmiot odpowiedzialny nie dostarczył danych na temat refundacji produktu leczniczego MabThera w leczeniu pacjentów z chorobą Hodgkina w innych krajach.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W toku prac nad strategią wyszukiwania dowodów w medycznych bazach danych stwierdzono, że po wprowadzeniu hasła 'Hodgkin disease' lub 'Hodgkin lymphoma' w opcji MeSH wyniki rekordów bardzo często odnoszą się do chłoniaków nieziarniczych (non-Hodgkin lymphoma/disease). W związku z tym podjęto decyzje o wprowadzeniu haseł konkretnych rozpoznań wg aktualnej edycji ICD10 WHO (<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96>) dla kodu C81 – Hodgkin lymphoma. Szczegółowe informacje odnośnie różnic między polską edycją ICD10 a edycją WHO przedstawione są w pkt. 2.1. niniejszego raportu, 'Klasyfikacja histopatologiczna'. Po ich rozpatrzeniu analitycy AOTM uznali, że różnice te nie stanowią ograniczenia metodologicznego analizy – edycja WHO jest szersza o jedno rozpoznanie względem edycji polskiej, zatem umożliwiała szersze przeszukiwanie baz danych niż w przypadku tłumaczonych na język angielski rozpoznań edycji polskiej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (bez daty początkowej do 03.04.2012 r.) w bazach Pubmed, Embase, oraz The Cochrane Library nie wyszukano badań porównawczych III fazy z zastosowaniem rytuksymabu u chorych na chorobę Hodgkina. Odnaleziono jedynie badania jednoramienne II fazy i wobec braku dowodów wyższej jakości wyniki tych badań zostały przedstawione w niniejszym raporcie:

- 1 badanie II fazy, jednoramienne oceniające **monoterapię** rytuksymabem w fazie indukcji u chorych z nowozdiagnozowanym lub z nawracającym **LPHL** (*Ekstrand, 2003*)
- 1 badanie II fazy, jednoramienne oceniające **monoterapię** rytuksymabem w fazie indukcji u chorych z nowozdiagnozowanym **LPHL** w fazie IA (*Eichenauer, 2011*)
- 1 badanie II fazy, jednoramienne oceniające **monoterapię** rytuksymabem w fazie indukcji u chorych po przynajmniej jednym nawrocie **LPHL** wykazujących obecność CD20 w minimum 30% komórek rakowych (*Rehwald, 2003/Schulz, 2008 – 7-letni follow-up*)
- 1 badanie pilotażowe, jednoramienne oceniające **monoterapię** rytuksymabem w fazie indukcji u chorych z nawracającym **cHL**, którzy przebyli wcześniej minimum 2 kursy leczenia, niezależnie od obecności CD20 (*Younes, 2003*)
- 1 badanie II fazy, jednoramienne oceniające **terapię skojarzoną** rytuksymabem w połączeniu z **gemcytabiną** w fazie indukcji u chorych z nawracającym **cHL**, którzy przebyli wcześniej minimum 2 kursy leczenia (*Oki, 2007*)
- 1 badanie II fazy, jednoramienne oceniające **terapię skojarzoną** rytuksymabem z chemioterapią **ABVD**, u chorych z wcześniej nieleczonym **cHL** w fazie II-IV (*Kasamon, 2012*)

Dodatkowo włączono do przeglądu także 4 opracowania wtórne opisujące profil bezpieczeństwa rytuksymabu: *Kimby 2005, Aksoy 2009, Boye et al. 2003, Mohrbacher A. 2005*, które nie pochodziły z przeglądu wyszukanych dowodów. Opisane w nich badania w większości nie odnosiły się do pacjentów chorych na chorobę Hodgkina, tym niemniej uwzględniono je, ponieważ profil bezpieczeństwa substancji niekoniecznie zależy od choroby, z powodu której substancja ta jest stosowana.

Selekcję publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, jak i publikacji pełnotekstowych wykonywało równocześnie dwóch analityków (■ i ■ – selekcja tytułów i abstraktów, ■ i ■ – weryfikacja pełnotekstowa). W razie niezgodności, decyzje o włączeniu do analizy danego dowodu podejmowano drogą dyskusji do czasu osiągnięcia konsensusu. Strategię wyszukiwania dowodów naukowych przedstawia załącznik X, diagram QORUM załącznik XI, a listę wykluczonych publikacji na podstawie weryfikacji pełnotekstowej – załącznik XII.

Tabela poniżej przedstawia metodykę analizy efektywności klinicznej.

Tab. 16. 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 leczeniu choroby Hodgkina.	Do 03.04.2012r	<p>Populacja: chorzy na chorobę Hodgkina (C81 oraz podpunkty)</p> <p>Interwencja: rytuksymab</p> <p>Komparatory: wszystkie terapie alternatywne dla technologii ocenianej</p> <p>Punkty końcowe: dotyczące skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa</p>	<p>Badania odnalezione przez analityków AOTM: <i>Ekstrand 2003, Eichenauer 2011, Schulz 2008, Rehwald 2003, Younes 2003, Oki 2007, Kasamon 2012</i></p> <p>Kryteria wykluczenia: w toku przeszukiwania nie brano pod uwagę: - badań odnoszących się do innych wskazań dla zastosowania rytuksymabu, - opisów przypadków oraz serii przypadków, - badań biochemicznych/ immunologicznych, - publikacji poglądowych</p>

Dodatkowo analitycy AOTM, w wyniku przeszukiwania baz danych zawierających rejestry badań klinicznych Stanów Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej (<http://clinicaltrials.gov/> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleźli informacje o trwających obecnie badaniach klinicznych III fazy nad zastosowaniem rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina:

1. **R-ABVD vs ABVD-RT in Early Stage Hodgkin's Lymphoma** (nr identyfikacyjny: NCT00992030; EuduraCT: 2009-009431-30). Badanie fazy III porównujące chemioterapię ABVD w połączeniu z rytuksymabem vs chemioterapia ABVD skojarzona z radioterapią. Planowany termin zakończenia: grudzień 2015.
2. **HD18 for Advanced Stages in Hodgkins Lymphoma** (nr identyfikacyjny: NCT00515554; EuduraCT: 2007-003187-22). Badanie fazy III porównujące chemioterapię BEACOPP w połączeniu z rytuksymabem vs chemioterapia BEACOPP. Planowany termin zakończenia: maj 2012.

Odnaleziono również informację o prowadzonym badaniu II fazy porównującym chemioterapię ABVD w skojarzeniu z rytuksymabem vs chemioterapia ABVD – **Phase II R-ABVD Versus ABVD for Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma** (nr identyfikacyjny: NCT00654732). Planowany koniec badania: marzec 2014.

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

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

Przy ocenie włączonych do analizy badań klinicznych należy jednak zwrócić uwagę na podstawowe ograniczenie, jakim jest fakt, że badania te są badaniami II fazy, nieporównawczymi, jednoramiennymi, a więc nie można na ich podstawie jednoznacznie zinterpretować efektywności klinicznej ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Poza tym, w toku prowadzenia oceny dostępnych dowodów analitycy AOTM zidentyfikowali inne ich ograniczenia, m.in.:

- mało liczne populacje włączone do badań – od kilkunastu do maksymalnie około 50 osób (szczegóły – patrz tabela 17).

- brak definicji punktów końcowych w niektórych badaniach, np. *Eichenauer 2011*, lub definicje zgodne z International Workshop to Standardize Response Criteria for **Non-Hodgkin's Lymphomas**, zatem niedostosowane do oceny odpowiedzi leczenia chłoniaków Hodgkina, np. badanie *Ekstrand 2003* (szczegóły – patrz tabela 17).
- dawka substancji leczniczej oraz schemat jej podawania nieoptymalizowane pod kątem leczenia chłoniaków Hodgkina – stosowana w badaniach dawka rytuksymabu 375mg/m² i schemat jej podawania, np. raz w tygodniu, przez 4 tygodnie w monoterapii, jest zgodna z zapisami ChPL w przypadku monoterapii chłoniaków nieziarniczych grudkowych, brak jednak w literaturze doniesień o badaniach nad najskuteczniejszym dawkowaniem leku w rozpatrywanym wskazaniu bądź uzasadnienia, że takie podawanie leku jest właściwsze (szczegóły – patrz tabela 17).
- trudna do określenia homogeniczność włączonych do badań populacji – np. w badaniu *Eichenauer 2011* brak kryteriów wykluczenia (szczegóły – patrz tabela 17).
- okres obserwacji w badaniach, szczególnie nad pacjentami wcześniej nieleczonymi lub nowozdiagnozowanymi, wydaje się zbyt krótki do przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej, jeśli weźmie się pod uwagę długi, często kilkuletni lub nawet kilkudziesięcioletni przebieg choroby. Np. w badaniu *Ekstrand 2003* część pacjentów nie była wcześniej leczona, natomiast jak wynika z publikacji, ostatnią ocenę pacjenta, m.in. tomografię komputerową konieczną do oceny odpowiedzi radiologicznej i czasu jej trwania, wykonywano po 24 miesiącach od ostatniej dawki rytuksymabu. W badaniu *Eichenauer 2011* natomiast włączono pacjentów nowozdiagnozowanych, tomografię komputerową wykonywano 4 tygodnie po zakończonym leczeniu i brak jest informacji o innych, późniejszych ocenach pacjentów (szczegóły – patrz tabela 17).
- informacje na temat bezpieczeństwa często przedstawione są w sposób skrótowy, część publikacji w ogóle nie podaje informacji na ten temat, np. badanie *Younes 2003* (szczegóły – patrz pkt 6.1.4.2.).

6.1.3. Analiza kliniczna wykonana na podstawie dowodów pierwotnych i wtórnych

Do analizy klinicznej włączono 5 otwartych jednoramiennych badań klinicznych II fazy (*Ekstrand 2003*, *Eichenauer 2011*, *Rehwald 2003/Schulz 2008*, *Oki 2007*, *Kasamon 2012*) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu u chorych na chorobę Hodgkina. Dodatkowo odnaleziono jedno badanie pilotażowe (*Younes 2003*).

Badania *Ekstrand 2003*, *Eichenauer 2011*, *Rehwald 2003/Schulz 2008* oraz *Younes 2003* badały skuteczność **monoterapii rytuksymabem** u chorych na LPHL lub cHL. W badaniu *Oki 2007* oceniano **terapię skojarzoną** rytuksymab + gemcytybina, natomiast w badaniu *Kasamon 2012* terapię skojarzoną rytuksymab + chemioterapia ABVD.

W badaniu *Ekstrand 2003* oceniano pacjentów z LPHL zarówno leczonych jak i wcześniej nieleczonych. Badanie *Eichenauer 2011* analizowało pacjentów z nowozdiagnozowanym LPHL. W badaniu *Rehwald 2003/Schulz 2008* oceniano pacjentów chorych zarówno na cHL jak i na LPHL z zastrzeżeniem, że minimum 30% komórek nowotworowych musi wykazywać ekspresję antygenu CD20 na swej powierzchni. W badaniach *Younes 2003* i *Oki 2007* włączono chorych z nawracającym lub opornym cHL. Badanie *Kasamon 2012* obejmowało nowozdiagnozowanych pacjentów z cHL.

Tabele poniżej przedstawiają charakterystykę badań włączonych do analizy efektywności klinicznej rytuksymabu.

Tab. 17. Charakterystyka badań podstawowych włączonych do analizy klinicznej dla rytuksymabu

Badanie	Populacja	Interwencje porównywane i liczba pacjentów	Czas i schemat obserwacji	Punkty końcowe	Badanie
MONOTERAPIA					
<i>Ekstrand 2003</i>	<p>Kryteria włączenia: pacjenci wcześniej nieleczeni oraz po przebytych terapiach, z potwierdzonym LPHL, w wieku 3-70 lat, ze wskaźnikiem ECOG od 0 do 2, z mierzalną zmianą o wymiarze min. 1 cm; absolutna liczba neutrofilów >1500, liczba płytek krwi >50.000, stężenie kreatyniny <1,5 x górna granica normy; fosfataza alkaliczna, bilirubina, aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT) <2 x górna granica normy.</p> <p>Kryteria wykluczenia: radioterapia, chemioterapia lub poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed terapią, używanie glikokortykosteroidów układowych, inne nowotwory, kobiety w wieku prokreacyjnym chyba, że stosowały skuteczną metodę antykoncepcji lub wykazały negatywny wynik testu ciążowego w momencie włączenia do badania, niewydolność serca lub aktywna infekcja bakteryjna, wirusowa czy grzybicza.</p>	<p>terapia indukcyjna: dawka 375mg/m² rytuksymabu, podawana raz w tygodniu, przez 4 tygodnie</p> <p>N = 22 pacjentów</p> <p>Badanie jednoramienne</p>	<p>Pacjenci byli monitorowani w 1, 3, 6, 12, 15, 18 i 24 miesiącu po 4 dawce rytuksymabu pod kątem liczby krwinek, biochemii surowicy krwi i badania fizykalnego. Dodatkowo w 3, 6, 12, 18 i 24 miesiącu wykonywano tomografię komputerową szyi, klatki piersiowej, brzucha i miednicy. Pacjenci z zajęciem szpikiem musieli poddać się biopsji w celu potwierdzenia odpowiedzi całkowitej.</p>	<p>CR, CRu, PR, RD, FFP</p> <p>Definicja punktów końcowych zgodnie z International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas</p>	<p>Jednoramienne badanie II fazy, sponsorowane przez Genentech</p>
<i>Eichenauer 2011</i>	<p>Kryteria włączenia: dorośli (18-75 lat), z potwierdzoną biopsją, nowozdiagnozowanym LPHL w stadium IA, bez czynników ryzyka definiowanych przez GHSG (wielkość zmiany >1/3 maksymalnej średnicy klatki piersiowej; zmiany pozawęzłowe; podwyższone OB >50 mm / h; zaangażowanie 3 lub więcej węzłów chłonnych)</p> <p>Kryteria wykluczenia: b/d</p>	<p>terapia indukcyjna: dawka 375mg/m² rytuksymabu, podawana raz w tygodniu, przez 4 tygodnie</p> <p>N = 29 pacjentów</p> <p>Badanie jednoramienne</p>	<p>4 tygodnie po zakończonym leczeniu wykonywano tomografię komputerową</p>	<p>ORR, CR, CRu, PR, PFS, 2-letni OS</p> <p>Brak definicji punktów końcowych</p>	<p>Jednoramienne, wielośrodkowe badanie II fazy, badany produkt leczniczy dostarczony przez Hoffmann-La Roche</p>
<i>Rehwald 2003, Schulz 2008 (7-letni follow-up)</i>	<p>Kryteria włączenia: włączano pacjentów po pierwszej lub kolejnej wznowie, lub w stanie progresji choroby, po minimum jednej przebytej terapii, chorych na LPHL, cHL CD20+ oraz transformowanym HL, przynajmniej 30% komórek guza musi być CD20+. Dodatkowo</p>	<p>terapia indukcyjna: dawka 375mg/m² rytuksymabu, podawana raz w tygodniu, przez 4 tygodnie</p>	<p>Ewaluacji stanu pacjenta dokonywano za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego na początku badania i następnie co 3 miesiące przez okres 2 lat, potem co 6 miesięcy. Biopsja</p>	<p>ORR, CR, CRu, PR, PD, OS, TTP</p> <p>Definicja punktów końcowych zgodnie z International</p>	<p>Jednoramienne, wielośrodkowe badanie II fazy, sponsorowane przez Roche, dostawcę</p>

	<p>musiała występować mierzalna zmiana o wymiarze min. 1 cm, stan sprawności wg WHO 0, 1 lub 2. Pacjenci musieli mieć powyżej 18 lat, nie być w ciąży lub w czasie laktacji i wykazywać przewidywaną długość życia minimum 3 miesiące.</p> <p>Kryteria wykluczenia: dysfunkcja organów wewnętrznych, aktywne infekcje lub wcześniejsza terapia zawierająca rytuksymab, używanie kortykosteroidów było zabronione</p>	<p>N = 21 pacjentów</p> <p>Badanie jednoramienne</p>	<p>szpiku wykonywana była na początku badania i jeśli wynik był pozytywny - po zakończeniu leczenia w celu potwierdzenia odpowiedzi. Dodatkowo na początku leczenia oraz w 1, 2, 3, 4, 5, 6 tygodniu i w 3 miesiące po zakończeniu leczenia pacjenci przechodzili badanie fizykalne oraz testy laboratoryjne pod kątem liczby krwinek i biochemii surowicy krwi</p>	<p>Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas</p>	<p>badanego produktu leczniczego</p>
<p><i>Younes 2003</i></p>	<p>Kryteria włączenia: włączono pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie cHL po minimum dwóch wcześniejszych kursach leczenia niezależnie od obecności CD20 na komórkach H/RS, wcześniejsza transplantacja szpiku lub komórek macierzystych lub niekwalifikowanie do tych procedur, ze zmianą mierzalną i udowodnionym histologicznie cHL</p> <p>Kryteria wykluczenia: terapia na HL w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania, histologia LPHL lub LDcHL, seropozywność wobec HIV, zajęcie OUN przez chłoniaka; kobiety w ciąży lub w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznej metody antykoncepcji; jednoczesne stosowanie sterydów było zabronione.</p>	<p>terapia indukcyjna: dawka 375mg/m² rytuksymabu, podawana raz w tygodniu, przez 6 tygodni</p> <p>N = 24 pacjentów</p> <p>Badanie jednoramienne</p>	<p>Wszyscy pacjenci mieli następujące badania przed rozpoczęciem leczenia: morfologia krwi z rozmazem, biochemia surowicy krwi, RTG klatki piersiowej, tomografia komputerowa klatki piersiowej, brzucha i miednicy, biopsje szpiku kostnego. Badania były wykonane 3 tygodnie po zakończeniu terapii (9 tygodni od początku leczenia). Pacjenci wykazujący odpowiedź na leczenie byli następnie badani co 3 miesiące.</p>	<p>ORR, PR, CR, RD</p> <p>Definicje punktów końcowych:</p> <p>PR - zmniejszenie wielkości zmian o co najmniej 50% bez nowych zmian</p> <p>CR - zanik wszystkich zmian nowotworowych</p>	<p>Pilotażowe badanie jednoramienne, brak danych o sponsorach badania</p>
TERAPIA SKOJARZONA					
<p><i>Okai 2007</i></p>	<p>Kryteria włączenia: włączono pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie cHL po minimum dwóch wcześniejszych kursach leczenia, ze zmianą mierzalną i wskaźnikiem ECOG od 0 do 2. Liczba białych krwinek $\geq 3 \times 10^9/L$, absolutna liczbę neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/L$, liczba limfocytów $\geq 1 \times 10^9/L$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/L$, bez</p>	<p>terapia indukcyjna: dawka 375mg/m² rytuksymabu, podawana raz w tygodniu, przez 6 tygodni.</p> <p>Gemcytabina podawana w dawce 1250 mg/m² w 1 i 8</p>	<p>Pacjentów oceniano po pierwszych 2 cyklach leczenia badaniem fizykalnym, a także tomografią komputerową klatki piersiowej, brzucha i miednicy. Ponowna ocena była wymagana co 2 cykle gemcytabiny, aż pacjent wyszedł z</p>	<p>CR, Cru, PR, SD, PD, FFS</p> <p>Definicja punktów końcowych zgodnie z International Workshop to</p>	<p>Jednoramienne badanie II fazy, brak danych o sponsorach badania</p>

	<p>dowodów na krążenie komórek chłoniaka we krwi, stężenie kreatyniny $\leq 2\text{mg/L}$, stężenie bilirubiny $\leq 2\text{x}$ górny limit poziomu normalnego, stężenie aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej $\leq 3\text{x}$ górna granica normy.</p> <p>Kryteria wykluczenia: seropozytywność wobec HIV, ciąża lub laktacja, historia zajęcia OUN przez chłoniaka, wcześniejsze przyjmowanie gemcytabiny, niekontrolowane choroby współistniejące.</p>	<p>dniu 21-dniowego kursu. Pacjenci przyjmowali 2 kursy gemcytabiny i byli poddawani ocenie odpowiedzi na leczenie, pacjenci z pozytywną odpowiedzią otrzymywali kolejne kursy gemcytabiny do max. liczby 4 cykli. Jeśli absolutna liczba neutrofilów spadała ≤ 1000 lub liczba płytek krwi spadała ≤ 50.000 w pierwszym dniu cyklu infuzja gemcytabiny była wstrzymywana do osiągnięcia normalnego poziomu neutrofilów, a kolejna dawka wynosiła 1000mg/m^2. Jeśli sytuacja powtórzyła się w kolejnym cyklu, dawkę zredukowano do 750mg/m^2.</p> <p>N = 34 pacjentów</p> <p>Badanie jednoramienne</p>	<p>lub zakończył badanie. Jeśli pacjent wykazywał SD lub PD był wyłączany z badania.</p>	<p>Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas</p>	
<p>Kasamon 2012</p>	<p>Kryteria włączenia: włączono pacjentów z nieleczonym cHL w fazie II-IV, wiek ≥ 18; negatywnych wobec HIV i zapalenia wątroby typu B, stężenie kreatyniny $\leq 2\text{ mg/L}$, stężenie bilirubiny $\leq 5\text{ mg/L}$.</p> <p>Kryteria wykluczenia: b/d</p>	<p>terapia indukcyjna:</p> <p>6-8 cykli chemioterapii schematem ADVB z rytuksymabem w dawce 375mg/m^2 podawanym 1 tydzień przed rozpoczęciem chemioterapii, a następnie w 1, 8, 15 i 22 dniu pierwszego cyklu ADVB oraz w 1 dniu cyklu 2, 4 i 6.</p>	<p>Zbierano próbki krwi na początku badania, podczas chemioterapii, 2-4 tygodnie po zakończeniu leczenia, a następnie co 2-6 miesięcy.</p>	<p>CR, PR, SD, PD, EFS, OS</p> <p>Brak definicji punktów końcowych</p>	<p>Jednoramienne, wielośrodkowe badanie II fazy, część badanych zadeklarowała konflikt interesów z firmami Genentech, Syndax, Seattle Genetics, GSK i inne.</p>

Leczenie choroby Hodgkina przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera AOTM-OT-0431-19/2011
(rytuksymab)

		N = 49 pacjentów			
		Badanie jednoramienne			

CR - ang. complete response; **CRu** - ang. complete response unconfirmed; **PR** - ang. partial response; **RD** - ang. response duration; **FFP** - ang. freedom from progression; **PFS** - progression-free survival; **FFS** - ang. Failure Free Survival; **OS** - ang. overall survival; **PD** - ang. progressive disease; **TTP** - ang. time to progression; **SD** - ang. stable disease; **EFS** - ang. event free survival; **FFTF** - ang. freedom from treatment failure; **IWGC** - ang. International Working Group Criteria; **LDcHL** - ang. Lymphocyte depletion classical Hodgkin lymphoma

6.1.4. Wyniki analizy klinicznej

6.1.4.1. Skuteczność kliniczna

Badania pierwotne

We wszystkich włączonych do analizy badaniach wspólnymi i głównymi punktami końcowymi były odpowiedzi na leczenie – ORR, CR, CRu oraz PR. Agregację wyników pomiarów tych parametrów, z podziałem na typ terapii, wskazaniem rozpoznania i etapu leczenia prezentuje tabela 18. W dalszej części raportu zamieszczone są szczegółowe dane na temat poszczególnych badań i ich wyników. Dokładną charakterystykę pacjentów z poszczególnych badań zawiera załącznik XIII.

Tab. 18. Odpowiedzi na leczenie uzyskiwane w poszczególnych badaniach

	ORR	CR + CRu	PR
Monoterapia:			
<i>Ekstrand 2003</i> (pacj. z LPHL wcześniej leczeni i nieleczeni)	22/22 (100%)	10/22 (46%)	12/22 (54%)
<i>Eichenauer 2011</i> (pacj. z LPHL nowozdiagnozowani w st. IA)	28/28 (100%)	24/28 (85,7%)	4/28 (14,3%)
<i>Rehwald 2003/Schulz 2008</i> (pacj. z LPHL po min. 1 przebytej terapii)	14/15 (93%)	tylko CR: 8/15 (53%)	6/15 (40%)
<i>Younes 2003</i> (pacj. z cHL po min. 2 przebytych terapiach)	5/22 (23%)	tylko CR: 1/22 (5%)	4/22 (18%)
Terapia skojarzona:			
<i>Oki 2007 – R + Gemcytabina</i> (pacj. z cHL po min. 2 przebytych terapiach)	16/33 (48%)	5/33 (15%)	11/33 (33%)
<i>Kasamon 2012 – R + ABVD</i> (pacj. z cHL nowozdiagnozowani w st. II-IV)	46/49 (94%)	tylko CR: 39/49 (80%)	7/49 (14%)

Monoterapia rytuksymabem

a) Rozpoznanie – LPHL

Ekstrand 2003 – R: 375mg/m² raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie, pacjenci z LPHL wcześniej nieleczeni oraz nawrotowi po przebytych terapiach

W badaniu udział wzięło 22 pacjentów, 10 z nich przechodziło wcześniejsze kursy leczenia, a 12 było wcześniej nieleczonych. Mediana czasu od zdiagnozowania choroby do badania dla pacjentów z nawrotem wynosiła 11,9 roku (zakres 1-33 lata), natomiast mediana długości trwania ostatniej remisji wynosiła 9 lat (zakres 0,4-27 lat). Dla pacjentów wcześniej nieleczonych mediana czasu od diagnozy do rozpoczęcia leczenia wynosiła 3 miesiące (zakres 1,8-7,5 miesiąca). Oceniono odpowiedź na leczenie u wszystkich 22 pacjentów. Wyniki pokazuje tabela poniżej.

Tab. 19. Zestawienie wyników z badania Ekstrand 2003.

	CR	CRu	PR
Wszyscy	9	1	12
Nieleczeni	4	0	8

Nawrotowi	5	1	4
Stadium choroby:			
I	5	0	2
II	2	1	4
III	2	0	6
Ilość zaangażowanych węzłów chłonnych:			
1-2	6	1	5
3-4	3	0	4
Ponad 4	0	0	3
Największy węzeł chłonny			
1,5-2cm	3	0	0
2,1-4cm	6	0	7
4,1-5,5cm	0	1	5

ORR wyniosło 100%, 9 pacjentów (41%) osiągnęło CR, 1 pacjent (5%) CRu, a pozostałych 12 pacjentów (54%) PR. Dla wszystkich pacjentów najlepsza odpowiedź była rejestrowana w 3 miesiące po zakończeniu leczenia. Pacjenci z nawracającą chorobą wykazali podobną odpowiedź na leczenie do pacjentów wcześniej nieleczonych. U pacjentów z większymi węzłami chłonnymi, chorobą przechodzącą przez przeponę oraz z zajęciem więcej niż 2 obszarów stwierdzano mniejsze prawdopodobieństwo osiągnięcia CR, jakkolwiek nie wykazano w tym zakresie istotności statystycznej ($p > 1$ we wszystkich przypadkach).

Generalnie, czas trwania odpowiedzi był krótki. W czasie trwania badania (mediana follow-up'u równa 13 miesięcy; zakres 3-32 miesiące) 9 pacjentów (41%) odnotowało nawrót choroby, mediana czasu do nawrotu wyniosła 9 miesięcy (zakres 6-14 miesięcy), w 8 przypadkach nawrót choroby pojawił się w miejscu wcześniej zajęтым przez chłoniaka. Jakość odpowiedzi na rytuksymab korelowała z możliwością nawrotu. W czasie analizy zanotowano nawrót u 2 na 10 pacjentów z CR/CRu w porównaniu do u 7 na 12 w grupie PR ($p=0,0686$).

Nie odnotowano żadnego nawrotu w okresie 6 miesięcy od zakończenia badania, natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby w okresie 10,2 miesięcy wynosiło 52% (\pm SE 13%). Nie stwierdzono zgonów, zatem w czasie obserwacji pacjentów OS=100%.

Źródło: 6

Eichenauer 2011 – R: 375mg/m² raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie, pacjenci z nowozdiagnozowanym LPHL w stadium IA

Do badania włączono 29 pacjentów, diagnoza potwierdzana była w 26 na 29 przypadków (brak dostępności potwierdzenia w 2 przypadkach, 1 pacjent wykluczony ze względu na występowanie złożonego chłoniaka). W analizie uwzględniono 28 pacjentów, mediana wieku wynosiła 40 lat (brak zakresu). Wyniki odpowiedzi na leczenie oraz analizy przeżyciowej badania prezentuje tabela poniżej.

Tab.20. Zestawienie wyników badania Eichenauer 2011

	Wartość
Odpowiedź na leczenie 4 tygodnie po ostatniej dawce R	
ORR	28 (100%)
CR/CRu	24 (85,7%)
PR	4 (14,3%)
Analiza przeżyciowa	

Mediana czasu obserwacji – miesiące (zakres)	42,7 (38-44,5)
PFS po 1 roku	96,4 (CI*: 89,6-1000)
PFS po 2 latach	85,3 (CI*: 71,9-98,6)
PFS po 3 latach	81,4 (CI*: 66,6-96,1)
PFS po 4 latach	77,1 (CI*: 60,9-93,3)
OS	100%

* - brak danych o wartości procentowej przedziału ufności

Podczas ostatniej oceny odpowiedzi na leczenie, 4 tygodnie po ostatniej dawce rytuksymabu, 24 pacjentów (85.7%) wykazało CR/CRu, a 4 pacjentów (14.3%) PR, więc ORR=100%.

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 43 miesiące, wszyscy pacjenci żyli. Siedmiu pacjentów (25%) wykazało nawrót, natomiast 2 chorych rozwinęło wtórne guzy lite. Nawroty potwierdzone były biopsją i występowały w miejscach wcześniej zajętych, oprócz jednego pacjenta, który miał chorobę w stadium II. Nie odnotowano żadnego przypadku transformacji w nowotwór złośliwy wśród włączonych do badania.

Źródło: 7

Rehwald 2003, Schulz 2008 (7-letni follow-up) – R: 375mg/m² raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie, pacjenci z LPHL po pierwszej lub kolejnej wznowie, lub w stanie progresji choroby, po minimum jednej przebytej terapii, przynajmniej 30% komórek guza musiało być pozytywnych wobec CD20

Włączono 21 pacjentów z LPHL, jednakże diagnoza LPHL potwierdzona przez patologa miała miejsce w 15 przypadkach (71%), pozostali pacjenci zostali wykluczeni z oceny odpowiedzi na leczenie, TTP i OS. Mediana czasu od pierwszej diagnozy wynosiła 12 lat (zakres 0,5-21 lat). W czasie włączania do badania mediana ilości nawrotów wynosiła 2 (zakres 1-3). 9 z 15 pacjentów (60%) było w stadium I/II, pozostałych 6 pacjentów (40%) w stadium III/IV. Wyniki badania zaprezentowane zostały w tabeli poniżej.

Tab. 21. Wyniki badania Schulz 2008

	Wartość
Stadium I/II; n=9	
ORR	9 (100%)
CR	5 (56%)
PR	4 (44%)
PD	0
Stadium III/IV; n=6	
ORR	5 (83%)
CR	3 (50%)
PR	2 (33%)
PD	1 (17%)
Dla mediany follow-up = 63 miesiące (zakres 3-84):	
Mediana TTP (dla 8 z 15 pacjentów)	33 miesiące (brak zakresu)
Mediana OS (dla 14 z 15 pacjentów)	nie osiągnięto

ORR dla 15 analizowanych pacjentów wyniósł 94% (8 CR i 6 PR). Wszyscy pacjenci w stadium I/II odpowiedzieli na leczenie (5 CR oraz 4 PR). ORR dla pacjentów w stadium III/IV wyniósł 83% (3 CR i 2 PR), jeden pacjent z tej grupy nie wykazał odpowiedzi na leczenie (PD).

Spośród 6 wykluczonych z analizy pacjentów u 4 zdiagnozowano cHL, natomiast u 2 odnotowano transformacje nowotworu do TCRBCL (ang. *T-cell rich B-cell lymphoma*). Wszyscy ci pacjenci również poddani zostali leczeniu. W grupie cHL spośród 4 pacjentów 2 było w stadium II i 2 w stadium IV. 3 z nich osiągnęło CR. Natomiast dwaj pacjenci z zaawansowanym IV stadium TCRBCL uzyskali korzyść z leczenia – do czasu jego zakończenia wykazali CR trwający 73 oraz 70 miesięcy.

4 z 21 pacjentów (1 z NLPHL, 3 z cHL) zmarło. Jeden pacjent ze stadium II cHL zmarł w CR 16 miesięcy po leczeniu rytuksymabem z powodu rozwinęcia raka płuca. Trzech pacjentów w stadium IV i II cHL oraz jeden pacjent w stadium IV NLPHL zmarło z powodu progresji choroby.

Źródło: 8, 9

b) Rozpoznanie - cHL

Younes 2003 – R: 375mg/m² raz w tygodniu przez 6 kolejnych tygodni, pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie cHL po minimum dwóch wcześniejszych kursach leczenia niezależnie od obecności CD20 na komórkach H/RS, przed transplantacją szpiku lub komórek macierzystych lub niekwalifikowalnych do tych procedur, ze zmianą mierzalną i udowodnionym histologicznie cHL.

Do badania zakwalifikowano 24 pacjentów. Do oceny skuteczności terapii włączono 22 pacjentów z histologią stwardnienia guzkowego (ang. *nodular sclerosis classical HL- NSCHL*). W przypadku dwóch pacjentów nie było możliwe przeprowadzenie oceny (jeden pacjent po rejestracji wycofał zgodę, drugiego utracono w czasie obserwacji). Mediana wieku pacjentów wyniosła 35 lat (zakres 17-66 lat). Mediana ilości wcześniejszych terapii wyniosła 4 (zakres 2-12). 18 pacjentów (82%) przeszło przeszczep szpiku lub komórek macierzystych, natomiast 4 pozostałych pacjentów było niekwalifikowanych do tych procedur. W 9 przypadkach choroba ograniczała się do węzłów chłonnych i śledziony, pozostałych 13 pacjentów miało zajęte węzły chłonne oraz zmiany pozawęzłowe. 6 pacjentów wykazywało ekspresję CD20 na komórkach H/RS, 15 pacjentów nie wykazywało tego antygenu, a w 1 przypadku nie udało się tego ustalić. Poniższa tabela pokazuje wyniki badania.

Tab. 22. Wyniki badania Younes 2003

	Liczba pacjentów	PR	CR	SD	ORR = PR + CR (%)
Wszyscy pacjenci	22	4	1	8	5 (22%)
Ekspresja CD20:					
Pozytywna	6	2	0	3	2 (33%)
Negatywna	16	2	1	5	3 (19%)
Zmiany pozawęzłowe:					
Nie	9	4	1	3	5 (55%)
Tak	13	0	0	5	0 (0%)

ORR wyniosło 22%, 4 pacjentów (18%) wykazało PR, a jeden (4%) CR. Mediana trwania odpowiedzi wyniosła 7,8 miesiąca (zakres 3,3-14,9). U 8 pacjentów (36%) stwierdzono chorobę stabilną (SD). Gdy brano pod uwagę jedynie pacjentów **CD20+**, **ORR wyniosło 33%** (2 PR na 6 pacjentów, brak CR), natomiast u pacjentów **CD20-** **ORR wyniosło 19%** (2 PR oraz 1 CR wśród 16 pacjentów). W badaniu tym obserwowano remisje kliniczne tylko u pacjentów z chorobą ograniczoną do węzłów chłonnych i śledziony: 5 z 9 pacjentów (55%) z chorobą ograniczoną do węzłów chłonnych i śledziony odpowiedziało na rytuksymab (4 PR, 1 – CR, wszyscy pacjenci wykazujący odpowiedź przebyli wcześniejszą transplantację komórek), natomiast żaden z 13 pacjentów, którzy mieli zmiany pozawęzłowe, nie wykazał znacznej odpowiedzi (u 5 osób stwierdzono tylko stabilizację choroby).

U 7 pacjentów przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem obserwowano gorączkę i pocenie się. Te objawy ustąpiły u 6 z nich po podaniu rytuksymabu (2 pacjentów nie wykazywało ekspresji CD20 na komórkach

H/RS). 3 z tych 6 pacjentów osiągnęło również kliniczną remisję, a pozostali 3 – stabilizację choroby. Jeden pacjent cierpiał na ostre swędzenie skóry, które całkowicie ustąpiło po dwóch podaniach rytuksymabu pomimo, iż pacjent ten nie uzyskał żadnej odpowiedzi klinicznej po ukończeniu wszystkich podań leku.

Źródło: 10

Terapia skojarzona – rozpoznanie cHL

Oki 2007 – 375mg/m² rytuksymabu podawanego raz w tygodniu, przez 6 tygodni, gemcytabina podawana w dawce 1250 mg/m² w 1 i 8 dniu 21-dniowego kursu, pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie cHL po minimum dwóch wcześniejszych kursach leczenia, ze zmianą mierzalną i wskaźnikiem ECOG ≤2

Do badania ostatecznie zakwalifikowano 33 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 32 lata (zakres 19-81 lat), 9% (3 pacjentów) było w wieku powyżej 60 lat. Przed rozpoczęciem badania wszyscy mieli zdiagnozowany cHL i przebyli minimum 2 cykle leczenia, mediana ilości wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres 2-7). Biopsja guzów wykazały histologię postaci mieszanej (ang. *mixed cellularity classical HL - MCCHL*) w 2 przypadkach oraz stwardnienie guzkowe (ang. *nodular sclerosis classical HL- NSCHL*) w 29 przypadkach, pozostałe 2 przypadki oceniono jako cHL bez klasyfikacji z powodu rozległej nekrozy. 15% pacjentów (5 osób) wykazywało CD20+, 82% (27 przypadków) CD20-, natomiast w 1 przypadku nie udało się tego ocenić. Wyniki badania prezentuje tabela poniżej.

Tab.23. Wyniki badania Oki 2007

	ORR (CR/CRu + PR)	CR/CRu	PR
Wszyscy pacjenci	16/33 (48%, 95%CI: 31-66%)	5 (15%)	11 (33%)
Ekspresja CD20:			
Pozytywna	2/5 (40%)	b. d.	b. d.
Negatywna	14/27 (52%)	b. d.	b. d.
Autologiczny przeszczep:			
Tak	11/18 (61%)	b. d.	b. d.
Nie	5/15 (33%)	b. d.	b. d.
Ilość przebytych kursów leczenia:			
≤3	8/19 (42%)	b. d.	b. d.
≥4	8/14 (57%)	b. d.	b. d.

Oceniono pod kątem odpowiedzi wszystkich 33 pacjentów, którzy przyjmowali leki w czasie terapii. Jeśli pacjent wykazywał SD lub PD, był wyłączony z badania.

Odpowiedź zaobserwowano u 16 pacjentów (48%), w tym **5 (15%) CR/CRu oraz 11 (33%) PR**. Odpowiedź obserwowano zarówno u pacjentów, którzy wcześniej przeszli autologiczny przeszczep komórek macierzystych (11 z 18 pacjentów, 61%) oraz u tych, którzy tego zabiegu nie przechodzili (5 z 15 pacjentów, 33%). U pacjentów po ≤3 kursach leczenia ORR kształtowało się na poziomie 42% (8 z 19 pacjentów), a u tych po ≥4 kursach leczenia – 57% (8 z 14 pacjentów). Odpowiedź u pacjentów CD20+ wynosiła 40% (2 z 5 pacjentów), u pacjentów z CD20 - 52% (14 z 27 pacjentów).

Mediana czasu FFS (ang. *Failure Free Survival* – przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia) wynosiła 2,7 miesiąca (zakres 0,9-18,3 miesiąca). Długość FFS była podobna u pacjentów, którzy przeszli autologiczny przeszczep komórek macierzystych oraz u tych, którzy nie byli poddani tej procedurze (p=0,78), z medianą

odpowiednio 3,6 i 2,3 miesiąca. Pacjenci odpowiadający na terapię wykazali medianę czasu trwania odpowiedzi na poziomie 3,7 miesiąca (zakres 0,4-16,9).

Źródło: 11

Kasamon 2012 – 6-8 cykli chemioterapii schematem ADVB z rytuksymabem w dawce 375mg/m² podawanym 1 tydzień przed rozpoczęciem chemioterapii, a następnie w 1, 8, 15 i 22 dniu pierwszego cyklu ADVB oraz w 1 dniu cyklu 2, 4 i 6, pacjenci z nieleczonym cHL w stadium II-IV

Do badania zakwalifikowano 49 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 33 lata (zakres 18-66 lat), większość pacjentów wykazywała stadium choroby III (18 osób - 27%) oraz IV (11 osób - 22%). U 37 osób (74%) zdiagnozowano typ histologiczny *Nodular sclerosis*, w pojedynczych przypadkach diagnozowano inne typy HL. Wyniki badania prezentuje tabela poniżej.

Tab.24. Wyniki uzyskane w badaniu Kasamon 2012

Zmienna	Wartość
Odpowiedź na leczenie po 6 cyklach terapii:	
ORR	46/49 (94%)
CR	39/49 (81%)
PR	7/49 (15%)
SD	1 (2%)
PD	2 (4%)
3-letni EFS, IPS _{≤2}	79% (CI: 47-93%)
3-letni EFS, IPS _{≥3}	76% (CI: 43-92%)

Po 6 cyklach 39 z 48 pacjentów (81%) uzyskało CR, 7 (15%) PR, 1 SD i 2 PD. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącym 33 miesiące (zakres 11-56) u pacjentów 'bez zdarzenia', 42 nadal żyło w remisji. Pacjenci z IPS _{≤2} wykazywali 3 letni EFS na poziomie 79% (CI: 47-93%), natomiast z IPS _{≥3} mieli 3 letni EFS na poziomie 76% (CI: 43-92%).

Źródło: 12

6.1.4.2. Bezpieczeństwo

Badania pierwotne

Autorzy opisów wyszukanych badań klinicznych zazwyczaj skrótowo odnosili się do bezpieczeństwa stosowanych terapii. Ponadto, dane przedstawione były często w sposób uniemożliwiający ich łączną ilościową agregację, dlatego poniżej podano je tak, jak w tekście odpowiednich publikacji.

Monoterapia rytuksymabem

a) Rozpoznanie – LPHL

Ekstrand 2003 – R: 375mg/m² raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie, pacjenci z LPHL wcześniej nieleczeni oraz po przebytych terapiach

Wszyscy 22 pacjenci otrzymali zaplanowane leczenie, bez modyfikacji dawki. Leczenie rytuksymabem było dobrze tolerowane, zdarzenia niepożądane ograniczały się do lekkich reakcji na wlew. Nie stwierdzono

toksyczności w stopniach III-IV, żaden pacjent nie wymagał hospitalizacji. Zdarzenia niepożądane hematologiczne ograniczone były do jednego przypadku leukopenii, trombocytopenii oraz anemii, wszystkie w stopniu I.

Eichenauer 2011 – R: 375mg/m² raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie, pacjenci z nowozdiagnozowanym LPHL w stadium IA

Leczenie rytuksymabem było dobrze tolerowane, nie stwierdzono toksyczności w stopniach III-IV, nie było konieczności przeprowadzania transfuzji erytrocytów lub płytek krwi.

Rehwald 2003, Schulz 2008 (7-letni follow-up) – R: 375mg/m² raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie, pacjenci z LPHL po pierwszej lub kolejnej wznowie, lub w stanie progresji choroby, po minimum jednej przebytej terapii, przynajmniej 30% komórek guza musiała być pozytywna wobec CD20

Rehwald 2003: Reakcje związane z wlewem obserwowano u 11 (79%) pacjentów. Najczęstsze obserwowane zdarzenia niepożądane w czasie trwania badania (22 dni leczenia i 30 dni follow-up) obejmowały: dreszcze (71%), gorączkę (50%), nieżyt nosa (21%), nudności (21%), świąd (21%), leukopenię (14%) i zawroty głowy (14%). Większość zdarzeń (94%) była łagodna do umiarkowanych. Zazwyczaj zdarzenia pojawiały się w czasie pierwszego wlewu i ustępowały w ciągu godziny po jego zakończeniu. Związane z leczeniem niehematologiczne zdarzenia w 3 i 4 stopniu nasilenia wystąpiły u jednego pacjenta z LPHL w stopniu IV (w trakcie pierwszego wlewu: gorączka, dreszcze, hiperwentylacja, tachykardia, obrzęk, hipotensja; zdecydowano o przerwaniu podawania leku, po tygodniu kontynuowano wlew i obserwowano podobne objawy jak wcześniej, ale w mniejszym nasileniu; kolejne podania leku nie wywoływały reakcji). Ciężkie zdarzenia hematologiczne nie były obserwowane. Lekką leukopenię stwierdzono u 2 pacjentów po pierwszym wlewie rytuksymabu, lecz bez infekcji. Nie obserwowano toksyczności hepatologicznych ani w obrębie nerek. Mierzono ilość limfocytów CD20 u 10 pacjentów – u wszystkich poziom był normalny przed rozpoczęciem leczenia i spadł w czasie podawania leku. Limfocyty CD20 nie były stwierdzane we krwi u żadnego z pacjentów odpowiednio po tygodniu i 3 miesiącach od ostatniej infuzji. Po roku od rozpoczęcia badania wszyscy pacjenci, u których monitorowano zawartość limfocytów, mieli normalne poziomy limfocytów CD20.

W czasie follow-up stwierdzono tylko jedno zdarzenie niepożądane – rak płuca u jednego pacjenta w 11 miesięcy po leczeniu rytuksymabem, przy czym zmiana była widoczna już w trakcie badania klinicznego. Pacjent zmarł 5 miesięcy później w wyniku opornego na leczenie zapalenia płuc. Autopsja nie wykazała chłoniaka Hodgkina w obrębie zajętego organu. Autorzy publikacji ocenili, że opisane zdarzenie nie było związane z podawaniem rytuksymabu.

Schulz 2008 (7-letni follow-up): Publikacja nie przedstawia danych na temat bezpieczeństwa stosowanej terapii.

b) Rozpoznanie - cHL

Younes 2003 – R: 375mg/m² raz w tygodniu przez 6 kolejnych tygodni, pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie cHL po minimum dwóch wcześniejszych kursach leczenia niezależnie od obecności CD20 na komórkach H/RS, przed transplantacją szpiku lub komórek macierzystych lub niekwalifikowanych do tych procedur, ze zmianą mierzalną i udowodnionym histologicznie cHL.

Publikacja nie przedstawia danych na temat bezpieczeństwa stosowanej terapii.

Terapia skojarzona – rozpoznanie cHL

Oki 2007 – 375mg/m² rytuksymabu podawanego raz w tygodniu, przez 6 tygodni, gemcytabina podawana w dawce 1250 mg/m² w 1 i 8 dniu 21-dniowego kursu, pacjenci z nawracającym lub

opornym na leczenie cHL po minimum dwóch wcześniejszych kursach leczenia, ze zmianą mierzalną i wskaźnikiem ECOG ≤ 2

Ogółem 33 pacjentów przyjęło przynajmniej jeden wlew gemcytabiny i rytuksymabu i było ocenionych pod względem toksyczności leczenia. 30 pacjentów ukończyło 2 cykle. 3 pacjentów nie ukończyło 2 cykli z powodu współwystępującej infekcji (1 pacjent), mialgii w stopniu 3 (1 pacjent) oraz szybkiej progresji choroby (1 pacjent). Mediana podanych cykli wynosiła 2 (zakres od 1 do 6).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia hematologiczne (neutropenia, trombocytopenia). Zdarzenia w stopniu 3 i 4 obejmowały: hiperbilirubinemię (1 pacjent), podniesiony poziom aminotransferaz (1 pacjent), mialgię (1 pacjent), duszność (1 pacjent), infekcje (2 pacjentów), neutropenię (12 pacjentów), trombocytopenię (5 pacjentów), anemię (4 pacjentów) oraz koagulopatię (1 pacjent). 13 pacjentów wymagało opóźnienia podania leczenia z powodu toksyczności w stopniu 3 lub 4 lub infekcji. 8 pacjentów wymagało zmniejszenia dawki gemcytabiny.

Kasamon 2012 – 6-8 cykli chemioterapii schematem ADVB z rytuksymabem w dawce 375mg/m² podawanym 1 tydzień przed rozpoczęciem chemioterapii a następnie w 1, 8, 15 i 22 dniu pierwszego cyklu ADVB oraz w 1 dniu cyklu 2, 4 i 6, pacjenci z nieleczonym cHL w stadium II-IV

Koniecznych było łącznie 27 hospitalizacji 16 pacjentów w czasie 2 miesięcy po chemioterapii z powodu gorączki neutropenicznej (7 przypadków), infekcji niezwiązanej z neutropenią (9 przypadków), zakrzepicy (4 przypadki), toksyczności w obrębie płuc (3 przypadki) i innych (4 przypadki). Nie stwierdzono infekcji wirusowych. Infekcje występowały w nasileniu stopnia 3 lub mniejszego z dwoma wyjątkami: jeden pacjent rozwinął sepsę bez neutropenii i zmarł, jeden pacjent – infekcję z neutropenią w stopniu 4, którą wyleczono.

Podsumowując, na podstawie danych pochodzących z publikacji dotyczących badań klinicznych nad zastosowaniem rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina, można przypuszczać, że profil bezpieczeństwa leku w tym typie chłoniaka nie odbiega znacząco od tego obserwowanego w innych schorzeniach, w których lek jest podawany zgodnie z ChPL.

Opracowania wtórne:

Jak wspomniano powyżej (patrz pkt 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej), do analizy bezpieczeństwa włączono 4 publikacje, które nie pochodziły z przeglądu wyszukanych dowodów – opisane w nich badania w większości nie odnosiły się do pacjentów chorych na chorobę Hodgkina. Tym niemniej publikacje te uwzględniono, ponieważ profil bezpieczeństwa substancji niekoniecznie zależy od choroby, z powodu której substancja ta jest stosowana.

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 porejestracyjnych 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: 2

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: 3

Mohrbacher A. 2005

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

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

Źródło: 4

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 hypogammaglobulinemię w porównaniu do pacjentów leczonych rytuksymabem w monoterapii.

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

Źródło: 5

Inne informacje

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego

Ze względu na fakt, że stosowanie rytuksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Hodgkina nie jest zgodne z obecnie obowiązującym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu MabThery, zdarzenia i działania niepożądane występujące w leczeniu lekiem tej jednostki chorobowej nie są ujęte w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Poniżej przedstawiono najczęstsze ciężkie zdarzenia i działania niepożądane, jakie obserwowano u pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze oraz przewlekłą białaczkę limfocytową, którzy uczestniczyli w badaniach, na podstawie których opracowano tekst ChPL:

- **Reakcje w wyniku podania – najczęściej raportowane działania niepożądane** – CHPL jako bardzo częste wskazuje działania niepożądane związane z wlewem oraz obrzęk naczynioruchowy. Ogólnie, objawy sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50%

pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, najczęściej podczas pierwszego wlewu i zazwyczaj w czasie od jednej do dwóch godzin od jego rozpoczęcia.

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

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

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

W każdym przypadku rozpoczęcia terapii rytuksymabem 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.

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

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

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

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

Komunikaty Bezpieczeństwa

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

- **Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML):** w 2008 r. agencje rejestracyjne poszczególnych państw członkowskich poinformowały o przypadkach rozpoznania PML u pacjentów stosujących MabTherę

(powstałej w wyniku reaktywacji wirusa JC występującego u większości populacji w postaci utajonej). Podmiot odpowiedzialny zidentyfikował w swojej bazie łącznie 76 przypadków, przy czym w pięciu lek był podawany z powodu chorób autoimmunologicznych (w tym jeden dotyczył RZS), a w prawie 70 przypadkach – we wskazaniach onkologicznych. ChPL MabThery została odpowiednio zmieniona (PML została wpisana jako bardzo rzadkie działanie niepożądane). O przypadkach występowania PML u pacjentów stosujących rytuksymab w innych niż RZS wskazaniach donosiła FDA już w 2006 roku.

- **Reakcje na wlew u chorych na RZS prowadzące do zgonów:** w 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: **VBłąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

6.2. Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

Na podstawie dostępnych danych liczbowych z DGL NFZ można wywnioskować, że **leczenie** w ramach TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” 12 pacjentów zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C81 (wraz ze wszystkimi podpunktami) pochłonęło w roku 2010 **1 416 431,94PLN**, natomiast w roku 2011 w przypadku 6 pacjentów – **573 927,07PLN**.

Bazując na dostępnych danych można założyć, że średnio 9 pacjentów było leczonych rocznie w ramach w/w TPZ, a średnia wartość świadczeń wyniosła **995 179,5PLN** rocznie. Zatem można przypuszczać, że usunięcie świadczenia „leczenie choroby Hodgkina przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)” z wykazu świadczeń gwarantowanych przyniesie **oszczędność roczne ok. 1 miliona PLN dla budżetu płatnika**.

Należy przy tym pamiętać, że powyższe **szacowania kosztów** w rozpatrywanej sytuacji **mogą być obciążone błędem** – ze względu na specyfikę zasad TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” możliwe jest, że terapia jednego pacjenta mogła być rozliczana w dwóch latach, nie jest wiadome także, na jakich etapach choroby, w jakich schematach lek był podawany i jakie były tego konsekwencje finansowe wykraczające poza rozpatrywany TPZ (np. pacjent przyjął rytuksymab zamiast innej interwencji). Ponadto, zgodnie z obowiązującymi zasadami raportowania przez świadczeniodawców do NFZ wykonanych świadczeń, podmioty te mogą wprowadzić zmiany w przekazane dane do 5 lat po ich sprawozdaniu.

Źródło: II

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tab. 25. Przesłanki finansowe podane w stanowiskach eksperckich

	Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych
█ [^]	Rytuksymab wskazuje znaczącą aktywność (częstość odpowiedzi obiektywnych 20-30%, mediana czasu trwania odpowiedzi ok. 8 m-cy) w monoterapii chorych na nawrotowego i opornego chłoniaka Hodgkina niezależnie od podtypu histologicznego i Ew. ekspresji antygenu CD20 (mechanizm działania głównie pośredni, przez blokowanie promującego tkankę nowotworową działania mikrosrodowiska) Skuteczność immunochemio terapii (rytuksymab stosowany łącznie z chemioterapią standardową (ABVD lub BEACOPP) jest większa niż samej chemioterapii w kategoriach czasu wolnego od niepowodzenia w porównaniu z wynikami historycznymi w analogicznych grupach rokowniczych chorych z tych samych ośrodkach, a bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu w tym kontekście – zadowalające.	Badania fazy III są w toku, a ich wyniki nie są jeszcze dostępne
█ [^]	Zasadne wydaje się finansowanie rytuksymabu w chłoniaku Hodgkina, ale wyłącznie w podtypie z dominacją limfocytów wg WHO („lymphocyte predominant”) i w połączeniu z chemioterapią. Tylko w tym podtypie występuje antygen CD20, na który działa jako przeciwciało monoklonalne rytuksymab.	-
█ [^]	Choroba Hodgkina należy do chorób nowotworowych, gdzie w jednej z jej postaci, nieklasycznej z przewagą limfocytów z markerem CD20+, zastosowanie tego leku samego lub z cytostatykami może poprawić wyniki leczenia przy mniejszej toksyczności niż przy zastosowaniu tylko samych cytostatyków. A wobec długotrwałej przeżywalności w większości tych przypadków może wpłynąć na zmniejszenie występowania nowotworów wtórnych.	Terapia jest droga i niezbyt dobrze udokumentowane są jej efekty co do czasu przeżycia. Wymaga to jeszcze dalszych badań.

[^]ekspert zadeklarował konflikt interesów

Źródło : IV

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w przedmiocie **usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania** w odniesieniu do świadczenia **leczenie pacjentów z chorobą Hodgkina przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera®(rytuksymab)** na

zasadzie art. 31e ust. 2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) otrzymano pismem z dnia 5 grudnia 2011 r. Termin realizacji określono na 30 czerwca 2012r. Minister Zdrowia pismem z dnia 5 marca 2012 wyznaczył nowy termin realizacji zlecenia na koniec września 2012. W dalszej korespondencji, wobec wskazania przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego daty przekazania stosownych analiz HTA znaczenie wykraczającej poza wyznaczony przez MZ termin realizacji zlecenia, uzyskano zgodę Ministerstwa na przygotowanie przez AOTM skróconej oceny zastosowania rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina zawierającej analizę efektywności klinicznej przeprowadzoną w oparciu o przegląd systematyczny, przedstawienie wyników opublikowanych analiz ekonomicznych, rekomendacje kliniczne i finansowe, stanowiska eksperckie oraz dane NFZ dotyczące wielkości populacji i finansowania rytuksymabu w latach 2009-2011.

Stosowanie MabThery (rytuksymab) w leczeniu choroby Hodgkina nie jest zgodne z obecnie obowiązującym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu tego produktu leczniczego – jest stosowaniem w trybie *off-label*.

Problem zdrowotny

Chłoniak Hodgkina to grupa chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej charakteryzujących się występowaniem komórek Reed i Sternberga oraz komórek Hodgkina, otoczonych komórkami odczynowymi, rozwojem głównie w obrębie węzłów chłonnych, tendencją do szerzenia się początkowo przez ciągłość na inne węzły chłonne, a w bardziej zaawansowanych stadiach drogą naczyń krwionośnych. **Cechuje się wysoką wyleczalnością – jest to choroba o dużej chemio- i promieniowrażliwości.** W Europie Zachodniej uzyskuje się **ponad 80% 10-letnich przeżyć**. W Polsce odnotowuje się **ok. 800 nowych zachorowań rocznie**, co stanowi 0,8% wszystkich nowotworów i ok. 25% chłoniaków. W ciągu ostatnich lat **zapadalność w Polsce i na świecie utrzymuje się na poziomie stałym** (2-3/100 000 rocznie). W krajach rozwiniętych istnieją dwa szczyty zachorowań: w wieku 25-30 oraz 50-55 lat. Wskaźnik umieralności wynosi 1/100.000. W przypadku **zgonów w ostatnich latach w Polsce odnotowuje się tendencje spadkową** – od prawie 400 przypadków w roku 2000 do nieco ponad 200 w 2009.

Zgodnie z obecną klasyfikacją WHO, wyróżnia się następujące typy HL:

3. HL klasyczny (ang. *classical HL – cHL*):
 - e) Stwardnienie guzkowe (ang. *nodular sclerosis classical HL- NSCHL*)
 - f) Postać mieszana (ang. *mixed cellularity classical HL - MCCHL*)
 - g) Z zanikiem limfocytów (ang. *lymphocytic depletion classical HL - LDCHL*)
 - h) Bogaty w limfocyty (ang. *lymphocyte-rich classical HL - LRCHL*)
4. HL nieklasyczny:
 - Guzkowy z przewagą limfocytów (ang. *nodular lymphocyte predominant HL - NLPHL*) lub z przewagą limfocytów (ang. *lymphocyte predominant HL - LPHL*)

Analiza kliniczna:

Skuteczność

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach Pubmed, Embase, oraz The Cochrane Library nie wyszukano badań porównawczych III fazy z zastosowaniem rytuksymabu u chorych na chorobę Hodgkina. Odnaleziono jedynie 6 badań jednoramiennych II fazy i wobec braku dowodów wyższej jakości wyniki tych prób klinicznych zostały przedstawione w niniejszym raporcie.

Przy ocenie włączonych do analizy badań klinicznych należy jednak zwrócić uwagę na podstawowe ograniczenie, jakim jest fakt, że badania te są badaniami II fazy, nieporównawczymi, jednoramiennymi, a więc nie można na ich podstawie jednoznacznie zinterpretować efektywności klinicznej ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Poza tym, w toku prowadzenia oceny dostępnych dowodów analitycy AOTM zidentyfikowali inne ich ograniczenia, m.in.

- mało liczne populacje włączone do badań – od kilkunastu do maksymalnie około 50 osób;

- brak definicji punktów końcowych w niektórych badaniach, np. *Eichenauer 2011*, lub definicje zgodne z International Workshop to Standardize Response Criteria for **Non-Hodgkin's Lymphomas**, zatem niedostosowane do oceny odpowiedzi leczenia chłoniaków Hodgkina, np. badanie *Ekstrand 2003*;
- dawka substancji leczniczej oraz schemat jej podawania nieoptymalizowane pod kątem leczenia chłoniaków Hodgkina;
- trudna do określenia homogeniczność włączonych do badań populacji – np. w badaniu *Eichenauer 2011* brak kryteriów wykluczenia;
- okres obserwacji w badaniach, szczególnie nad pacjentami wcześniej nieleczonymi lub nowozdiagnozowanymi, wydaje się zbyt krótki do przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej, jeśli weźmie się pod uwagę długi, często kilkuletni lub nawet kilkudziesięcioletni przebieg choroby;
- informacje na temat bezpieczeństwa często przedstawione są w sposób skrótowy, część publikacji w ogóle nie podaje informacji na ten temat, np. badanie *Younes 2003*;

We wszystkich włączonych do analizy badaniach wspólnymi i głównymi punktami końcowymi były odpowiedzi na leczenie – ORR, CR, CRu oraz PR. Agregację wyników pomiarów tych parametrów, z podziałem na typ terapii, wskazaniem rozpoznania i etapu leczenia prezentuje tabela poniżej.

Tab. Odpowiedzi na leczenie uzyskiwane w poszczególnych badaniach

	ORR	CR + CRu	PR
Monoterapia:			
<i>Ekstrand 2003</i> (pacj. z LPHL wcześniej leczeni i nieleczeni)	22/22 (100%)	10/22 (46%)	12/22 (54%)
<i>Eichenauer 2011</i> (pacj. z LPHL nowozdiagnozowani w st. IA)	28/28 (100%)	24/28 (85,7%)	4/28 (14,3%)
<i>Rehwald 2003/Schulz 2008</i> (pacj. z LPHL po min. 1 przebytej terapii)	14/15 (93%)	tylko CR: 8/15 (53%)	6/15 (40%)
<i>Younes 2003</i> (pacj. z cHL po min. 2 przebytych terapiach)	5/22 (23%)	tylko CR: 1/22 (5%)	4/22 (18%)
Terapia skojarzona:			
<i>Oki 2007 – R + Gemcytabina</i> (pacj. z cHL po min. 2 przebytych terapiach)	16/33 (48%)	5/33 (15%)	11/33 (33%)
<i>Kasamon 2012 – R + ABVD</i> (pacj. z cHL nowozdiagnozowani w st. II-IV)	46/49 (94%)	tylko CR: 39/49 (80%)	7/49 (14%)

Bezpieczeństwo

Autorzy opisów wyszukanych badań klinicznych zazwyczaj skrótowo odnosili się do bezpieczeństwa stosowanych terapii. Ponadto, dane przedstawione były często w sposób uniemożliwiający ich łączną ilościową agregację. Na ich podstawie można przypuszczać, że profil bezpieczeństwa leku w tym typie chłoniaka nie odbiega znacząco od tego obserwowanego w innych schorzeniach, w których lek jest podawany zgodnie z ChPL.

Zgodnie z aktualną ChPL, najczęstsze ciężkie działania niepożądane, jakie obserwowano u pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze oraz przewlekłą białaczkę limfocytową po zastosowaniu rytuksymabu obejmowały: **reakcje w wyniku podania wlewu** (ogólnie, objawy sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50 % pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych), **choroby infekcyjne, reaktywacja patogenów** (ogólnie, powikłania infekcyjne występowały u ok. 30-55 % pacjentów podczas badań klinicznych) oraz **zaburzenia kardiologiczne**. Zgodnie z decyzją Komisji

Europejskiej podmiot odpowiedzialny zobowiązany został do przeprowadzenia dodatkowych ponad rutynowe działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania MabThery w odniesieniu do m.in. przypadków **neutropenii, PML, PRES oraz przedłużonego obniżenia poziomu komórek B, infekcji, reakcji na infuzję.**

Analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia

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

Na podstawie dostępnych danych liczbowych z DGL NFZ można wywnioskować, że **leczenie** w ramach TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” **12 pacjentów** zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C81 (wraz ze wszystkimi podpunktami) pochłonęło **w roku 2010 1 416 431,94PLN**, natomiast **w roku 2011 w przypadku 6 pacjentów – 573 927,07PLN.**

Bazując na dostępnych danych można założyć, że średnio 9 pacjentów było leczonych rocznie w ramach w/w TPZ, a średnia wartość świadczeń wyniosła **995 179,5PLN** rocznie. Zatem można przypuszczać, że usunięcie świadczenia „leczenie choroby Hodgkina przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)” z wykazu świadczeń gwarantowanych przyniesie **oszczędność roczne ok. 1 miliona PLN dla budżetu płatnika.**

Należy przy tym pamiętać, że powyższe **szacowania kosztów** w rozpatrywanej sytuacji **mogą być obciążone błędem** – ze względu na specyfikę zasad TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” możliwe jest, że terapia jednego pacjenta mogła być rozliczana w dwóch latach, nie jest wiadome także, na jakich etapach choroby, w jakich schematach lek był podawany i jakie były tego konsekwencje finansowe wykraczające poza rozpatrywany TPZ (np. pacjent przyjął rytuksymab zamiast innej interwencji). Ponadto, zgodnie z obowiązującymi zasadami raportowania przez świadczeniodawców do NFZ wykonanych świadczeń, podmioty te mogą wprowadzić zmiany w przekazane dane do 5 lat po ich sprawozdaniu.

8. Piśmiennictwo

1. Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
2. Boye J., Elter T., Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Annals of Oncology* 2003; 14: 520-535.
3. Kimby E., 2005, Tolerability and safety of rituximab (MabThera®). *Onkologia w Praktyce Klinicznej*; 2(3):127-144.
4. Mohrbacher A. B cell non-Hodgkin's lymphoma: rituximab safety data. *Arthritis Research & Therapy*. 2005; 7 (Suppl. 3): S19-S25.
5. 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.
6. Ekstrand B. C., Lucas J. B., et. Al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial, *Blood* 2003: 101:4285-4289
7. Eichenauer, D.A., Fuchs, M., Pluetschow, A., Klimm, B., Halbsguth, T., Boll, B., von, T.B., Nogova, L., Borchmann, P., and Engert, A. (2011): Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group, *Blood*, 118:4363-4365.
8. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, et al. Treatment of relapsed CD20 Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group, *Blood* 2003; 101:420-424.
9. Schulz, H., Rehwald, U., Morschhauser, F., Elter, T., Driessen, C., Rudiger, T., Borchmann, P., Schnell, R., Diehl, V., Engert, A., and Reiser, M. (2008): Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG), *Blood*, 111:109-111.
10. Younes, A., Romaguera, J., Hagemester, F., McLaughlin, P., Rodriguez, M.A., Fiumara, P., Goy, A., Jeha, S., Manning, J.T., Jr., Jones, D., Abruzzo, L.V., and Medeiros, L.J. (2003): A pilot study of rituximab in patients with recurrent, classic Hodgkin disease, *Cancer*, 98:310-314
11. Oki Y, Pro B, Fayad L E, et al. Phase 2 Study of Gemcitabine in Combination With Rituximab in Patients With recurrent or Refractory Hodgkin Lymphoma, *Cancer* 2008; 112: 831-836.
12. Kasamon, Y.L., Jacene, H.A., Gocke, C.D., Swinnen, L.J., Gladstone, D.E., Perkins, B., Link, B.K., Popplewell, L.L., Habermann, T.M., Herman, J.M., Matsui, W.H., Jones, R.J., and Ambinder, R.F. (2012): A phase II study of rituximab-ABVD in classical Hodgkin lymphoma, *Blood*.

9. Załączniki

- I. Korespondencja MZ
- II. Korespondencja NFZ
- III. Korespondencja Roche
- IV. Stanowiska eksperckie
- V. MabThera® ChPL
- VI. Rekomendacja kliniczna NCCN
- VII. Rekomendacja kliniczna ESMO
- VIII. Rekomendacja kliniczna AHRQ
- IX. Terapeutyczny Program Zdrowotny „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
- X. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych
- XI. Strategia QUOROM
- XII. Weryfikacja pełnotekstowa
- XIII. Charakterystyka pacjentów
- XIV. Komunikaty bezpieczeństwa