



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Leczenie chłoniaków nieziarniczych
zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85
przy wykorzystaniu produktu leczniczego
MabThera (rytuksymab)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0451

Warszawa, czerwiec 2012

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

W toku prac występowało o opinię w sprawie zastosowania rytuksymabu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD10: C85 do następujących ekspertów klinicznych:

[REDAKTOWANO]

Otrzymano opinie od ekspertów, których dane są pogrubione. [REDAKTOWANO] zadeklarował konflikt interesów. [REDAKTOWANO] zadeklarował brak konfliktu interesów. [REDAKTOWANO] oraz [REDAKTOWANO] wyrazili jedynie swoje własne stanowisko w odniesieniu do ocenianej technologii, nie wypełnili natomiast formularza zawierającego szczegółowe pytania.

Dodatkowo, w raporcie wykorzystano opinie:

[REDAKTOWANO]

odnoszące się do wszystkich chłoniaków nieziarniczych, a uzyskane w ramach wcześniej prowadzonej oceny zastosowania rytuksymabu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych.

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

Dodatkowo, zwrócono się o zajęcie stanowiska do Stowarzyszenia Wspierającego Chorych na Chłoniaki [REDAKTOWANO]. Reprezentująca je [REDAKTOWANO] wyraziła jedynie swoje własne stanowisko w odniesieniu do ocenianej technologii, nie wypełniła natomiast formularza zawierającego szczegółowe pytania. Otrzymała od niej Oświadczenie o Braku Konfliktu Interesów.

Decyzją Dyrektora Wydziału Oceny Technologii Medycznych wszystkie otrzymane opinie zostały dopuszczone do procesu oceny przedmiotowego świadczenia.

Zastosowane skróty:

ACOP	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> - przeszczep komórek krwiotwórczych
b/d	brak danych
CD	ang. <i>cluster of differentiation</i> - receptory CD limfocytów
CDCC	ang. <i>complement-dependent cellular cytotoxicity</i> - cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CHOP	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
CHOEP	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon, etopozyd
CI	ang. <i>confidence interval</i> - przedział ufności
CR	ang. <i>complete response/remission</i> – całkowita odpowiedź na leczenie/całkowita remisja
CRu	ang. <i>complete response unconfirmed</i> - całkowita odpowiedź niepotwierdzona
CVP	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> - chłoniak rozlany z dużych komórek B
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> - Europejska Agencja ds. Leków
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i>
EPOCH	Schemat chemioterapii: etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna
FL	ang. <i>Follicular Lymphoma</i> - chłoniak grudkowy
GLSG	ang. <i>German Low Grade Lymphoma Study Group</i>
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; iloraz hazardów; hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka, ryzyko zdrowotne
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> - Ocena Technologii Medycznych
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> - Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny
ITT	ang. <i>Intention-to-Treat</i> - analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	ang. <i>Intravenously</i> - dożylnie
MACOP-B	Schemat chemioterapii: metotreksat, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon i bleomycyna;
MCL	ang. <i>mantle cell lymphoma</i> - chłoniak z komórek płaszczka
n/d	nie dotyczy

NHL	ang. <i>Non-Hodgkin's Lymphoma</i> - chłoniak nieziarniczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
ORR	ang. <i>Overall Response Rate</i> - ogólna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>Overall Survival</i> - całkowity czas przeżycia
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p	Wartość p/współczynnik istotności statystycznej - prawdopodobieństwo, z jakim zaobserwowana lub większa różnica pomiędzy badanymi grupami może być dziełem przypadku, przy założeniu, że w rzeczywistości różnica ta nie istnieje
PBL	Przewlekła białaczka limfatyczna, chłoniak plazmablastyczny (ang. <i>plasmablastic lymphoma</i>)
PD	ang. <i>progressive disease</i> – choroba postępująca
PFS	ang. <i>Progression Free Survival</i> - czas przeżycia wolny od progresji choroby
PMBCL	ang. <i>Primary Medistinal B-cell Lymphoma</i>
PMitCEBO	Schemat chemioterapii: prednizon, mitoksantron, cyklofosfamid, etopozyd, bleomycyna, winkrystyna
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
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia chorych
R-CHOP	Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią CHOP
R±CHOP	CHOP lub R-CHOP
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> - randomizowane badanie kliniczne
REAL	ang. <i>Revised European-American Lymphoma</i> - klasyfikacja chorób rozrostowych układu chłonnego
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
SD	ang. <i>Stable Disease</i> – choroba stabilna
VACOP-B	Schemat chemioterapii: VP-16, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon i bleomycyna;
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	7
2.	Problem decyzyjny	9
2.1.	Problem zdrowotny	10
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	17
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	17
2.2.1.	Istotność wnioskowanej technologii medycznej	18
2.2.1.	Opis świadczeń alternatywnych	18
2.2.2.	Liczebność populacji wnioskowanej	18
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	19
2.3.1.	Interwencje	19
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	20
2.3.1.2.	Wskazania, których dotyczy ocena	21
2.3.1.3.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	21
2.3.1.4.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	22
2.3.2.	Komparatory	22
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu wg ekspertów klinicznych	22
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić ocenianą interwencję wg ekspertów klinicznych	22
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych	23
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych	23
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych	23
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	25
3.	Opinie ekspertów	28
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	32
4.1.	Rekomendacje kliniczne	32
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	32
5.	Finansowanie ze środków publicznych	33
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	33
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	34
6.	Wskazanie dowodów naukowych	35
6.1.	Analiza kliniczna	35
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	35
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi AOTM36	36
6.1.3.	Analiza kliniczna - charakterystyka badań pierwotnych	36
6.1.4.	Wyniki analizy klinicznej	39

6.1.4.1. Skuteczność kliniczna.....	39
6.1.4.2. Bezpieczeństwo	42
6.2. Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia	47
7. Podsumowanie	48
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	48
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	49
8. Piśmiennictwo.....	53
9. Załączniki	54

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 2012-06-05, niemniej jednak w toku dalszej korespondencji z MZ termin uległ przesunięciu; ostatecznie ustalono, że posiedzenie Rady Przejrzystości, na którym temat ma zostać zaprezentowany, ma odbyć się do końca czerwca 2012 roku

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej

Z pisma zlecającego: **leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (MabThera®)**. Doprecyzowanie zlecenia zgodnie z dalszą korespondencją z MZ: **zastosowaniu produktu leczniczego MabThera w leczeniu chłoniaków niezianicznych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85.**

Typ zlecenia:

w sprawie usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2009 roku, nr 118 poz.989)

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

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

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 na jego temat była w fazie dostosowania.

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

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej

dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

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

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

b/d

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

Priorytet zdrowotny – choroby nowotworowe

Data sporządzenia wniosku:

b/d

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku:

b/d

Oceniana technologia medyczna:

MabThera (rytuksymab)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny):

Chłoniaki nieziarnicze zakwalifikowane do kodu ICD-10 C85

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii:

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie **usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji** w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego **leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)** na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych otrzymano pismem dnia 05.01.2010, znak: MZ-PL-460-8365-161/███/09.

W związku z licznymi niejasnościami związanymi z oceną świadczenia (m.in. znaczna liczba rozpoznań zaliczanych do chłoniaków nieziarniczych, a co za tym idzie – kilka kodów ICD-10, różne sposoby finansowania ocenianej technologii), Prezes AOTM zwrócił się do Ministra Zdrowia pismem nr AOTM/5035/OT/0761/235/11/███ z dnia 25.11.2011 r. z prośbą o podjęcie decyzji w sprawie zakresu oceny świadczenia oraz o przesunięcie terminu wydania rekomendacji.

W odpowiedzi, pismem nr MZ-PLA-460-12508-21/███/11 otrzymanym dnia 01.12.2011 r., Minister Zdrowia wyznaczył 6-miesięczny termin od dnia otrzymania przedmiotowego pisma na przygotowanie oceny dla zastosowania MabThery w leczeniu chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85. Ponadto polecono, by w przypadku wskazań odnośnie których nie otrzymano od podmiotu odpowiedzialnego stosowanych analiz HTA, raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej opracować siłami własnymi AOTM.

W toku dalszej korespondencji (pismo z dnia 12 marca 2012 r., znak: AOTM/1295/OT/073/3/12/███ oraz z dnia 30 marca 2012 r., znak: AOTM/1699/OT/073/5/12/███) zwrócono się do Ministra Zdrowia z prośbą o podjęcie decyzji co do celowości oceny rzeczzonego świadczenia ze względu na problemy z opracowaniem właściwej strategii wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych (rozpoznania ICD10 często określane jako „inne”, „nieokreślone”). Ponadto, zwrócono uwagę, że do kodu C85 są klasyfikowani pacjenci z różnymi typami chłoniaków nieziarniczych, zatem też tacy, u których stosowanie rytuksymabu zostało już ocenione w raportach AOTM będących przedmiotem obrad Rady Przejrzystości (z rozpoznaniem – chłoniak grudkowy i rozlany). Zwrócono również uwagę, że zgodnie z wytycznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, diagnostyka różnicowa chłoniaków powinna być oparta przede wszystkim na wynikach badania histopatologicznego zajętej procesem nowotworowym tkanki i rozszerzona o badanie immunofenotypowe, które różnicuje chłoniaki w zależności od rozpoznania specyficznego markera, m.in. antygenu. Z klinicznego punktu widzenia można zatem przypuszczać, że stosowanie rytuksymabu w populacji chorych zaklasyfikowanych do kodu C85 zachodzi wówczas, gdy na komórkach chłoniakowych (a dokładniej limfocytach B lub pre-B) rozpoznawany jest antygen CD20, a więc ten, który wskazuje się jako punkt uchwytu dla ocenianej substancji w leczeniu chłoniaków nieziarniczych. Takie postępowanie jest zatem uzasadnione mechanizmem działania leku.

Jednakże w odpowiedzi, w piśmie z dnia 10 kwietnia 2012 r., znak: MZ-PL-460-14444-3/███/12, Minister Zdrowia podtrzymał zlecenia.

W toku dalszej korespondencji z MZ 6-miesięczny termin na wydanie rekomendacji Prezesa AOTM w przedmiotowej sprawie uległ przesunięciu i ostatecznie ustalono, że posiedzenie Rady Przejrzystości, na którym ma być wydana stosowna opinia, odbędzie się do końca czerwca 2012 roku.

Zatem niniejszy raport dotyczy leczenia chorych na chłoniaka nieziarniczego zakwalifikowanego do kodu ICD-10 C85 – inne i nieokreślone typy chłoniaków nieziarniczych. Wobec braku stosowanych analiz HTA, zadecydowano o opracowaniu przez analityków AOTM raportu skróconego, a więc zawierającego analizę kliniczną oraz opracowanie zagadnień ekonomicznych na podstawie przeglądu systematycznego i skróconą analizą wpływu na budżet państwa, o ile dostępne będą dane z NFZ.

Zgodnie z obecnie obowiązującą Charakterystyka Produktu Leczniczego, rytuksymab wskazany jest w leczeniu chłoniaków nieziarniczych grudkowych (C82) i rozlanych (C83, a konkretnie – chłoniak rozlany z dużych komórek B – ang. DLBCL) na konkretnych etapach leczenia, przewlekłej białaczki limfocytowej oraz reumatoidalnego zapalenia stawów. Ze względu na specyfikę kodu C85 – inne i nieokreślone postacie

chłoniaka nieziarniczego, często trudno jest określić, czy stosowanie leku u pacjentów zakwalifikowanych do tego kodu jest zgodne czy nie z ChPL.

Rytuksymab w leczeniu pacjentów zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85 stanowi świadczenie gwarantowane – znajduje się w **katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii** na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U.09.140.1143 z późn. zm.).

2.1. Problem zdrowotny

Zgodnie z treścią korespondencji z Ministrem Zdrowia, tematem niniejszej oceny jest zastosowanie rytuksymabu w leczeniu pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze zakwalifikowane do kodu **C85 – inne i nieokreślone typy chłoniaków nieziarniczych**. Jest to **kod zawierający kilka niespecyficznych podkodów, do których powinni być klasyfikowani pacjenci, u których występują trudności w diagnostyce różnicowej chłoniaka nieziarniczego**.

Poniższa tabela przedstawia polską klasyfikację ICD-10 wg Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej oraz wg WHO (dostęp z 16.05.2012).

Tab.1. Klasyfikacja ICD-10 wg edycji polskiej i WHO

ICD-10 – edycja polska	ICD-10 – edycja WHO
<p>C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych</p> <p>C85.0 Mięsak limfatyczny</p> <p>C85.1 Chłoniak z komórek B, nieokreślony</p> <p>C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego</p> <p>C85.9 Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony</p>	<p>C85 Other and unspecified types of non-Hodgkin lymphoma</p> <p>C85.1 B-cell lymphoma, unspecified Note: If B-cell lineage or involvement is mentioned in conjunction with a specific lymphoma, code to the more specific description.</p> <p>C85.2 Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma</p> <p>C85.7 Other specified types of non-Hodgkin lymphoma</p> <p>C85.9 Non-Hodgkin lymphoma, unspecified Lymphoma NOS Malignant lymphoma NOS Non-Hodgkin lymphoma NOS</p>

Na uwagę zwraca fakt pewnej rozbieżności między polską edycją ICD-10 a edycją WHO. W edycji WHO brak jest kodu C85.0: mięsak limfatyczny, natomiast w edycji polskiej brak jest kodu C85.2: mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych komórek linii B).

Oprócz jednego konkretnego podkodu zarówno w edycji polskiej, jak i WHO, wszystkie inne są na tyle niespecyficzne i nieokreślone, że istnieje możliwość zakwalifikowania do nich pacjentów z różnymi typami chłoniaków nieziarniczych. W związku z tym poniżej przedstawiono informacje: 1) ogólne na temat chłoniaków nieziarniczych oraz dwóch chłoniaków określonych: 2) mięsak limfatyczny i 3) pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek linii B.

1) Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK).

Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. takich jak skóra bądź żołądek.

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

Klasyfikacja nieziarniczych nowotworów układu chłonnego według WHO przyjmuje za podstawę diagnostyczną kryteria histologiczne, immunohistochemiczne, cytogenetyczne, molekularne oraz obraz kliniczny choroby. Uwzględnia także stopień dojrzałości komórki dającej początek rozrostowi nowotworowemu – pochodzące z komórek prekursorowych (limfoblastów), które dojrzewają w pierwotnych narządach chłonnych (szpik, grasica) i z komórek bardziej zróżnicowanych (limfocytów) wywodzących się z obwodowych narządów chłonnych (węzły chłonne, kępki Peyera, śledziona, MALT). W związku z tym klasyfikacja ta wskazuje na następujące kategorie chłoniaków nieziarniczych:

I. nowotwory z komórek B

I-1. Nowotwór komórki prekursorowej linii B

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

II. nowotwory z komórek linii T i NK

Do określenia stopnia zaawansowania chłoniaków nieziarniczych powszechnie używa się klasyfikacji Ann Arbor, która przypisuje chłoniakowi stopień I-IV i typ A lub B (tab. 2 poniżej).

Tab. 2. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarniczych wg skali Ann Arbor

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

Na decyzje terapeutyczne wpływ ma również stwierdzenie występowania czynników rokowniczych przed rozpoczęciem leczenia. Tabela poniżej przedstawia najczęściej wykorzystywany międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI, *international prognostic index*) służący ocenie rokowania pacjentów cierpiących na chłoniaki.

Tab. 3. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI, *international prognostic index*) w chłoniakach

Grupa chorych	0 punktów	1 punkt
Wszyscy chorzy		
Wiek	<60 lat	>60 lat
Okres kliniczny według skali Ann Arbor	1 lub 2	3 lub 4
Liczba miejsc	<1	>2

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

Etiopatogeneza

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

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

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

Rozpoznanie

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

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

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

Epidemiologia

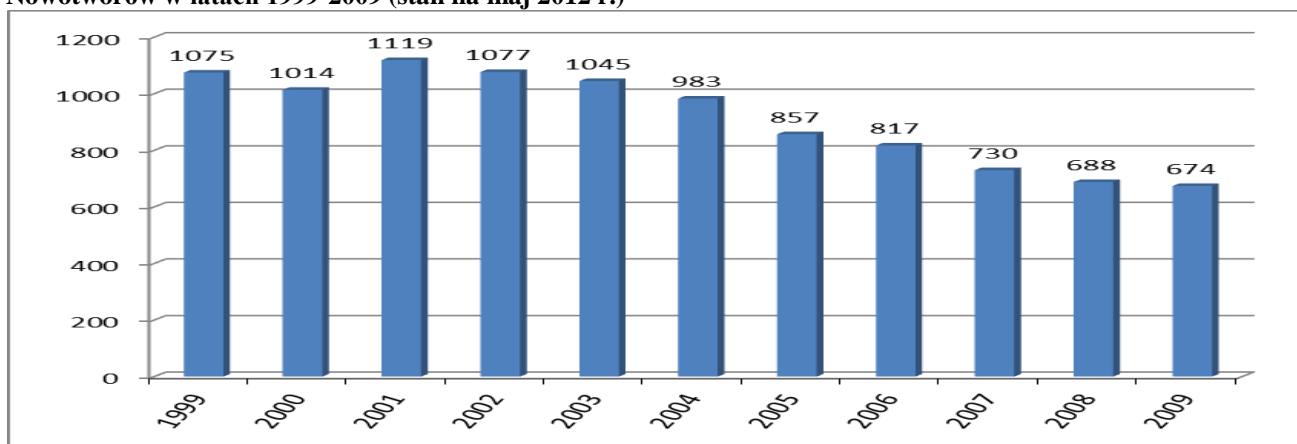
Chłoniaki nieziarnicze stanowią 4-5% nowotworów złośliwych w Polsce. Rzeczywista zapadalność w naszym kraju jest najprawdopodobniej większa, co wynika ze znacznego niedorejestrowania tych chorób. Na świecie częstość występowania chłoniaków rośnie o ok. 5% rocznie i jest to jeden z najwyższych wskaźników spośród wszystkich rodzajów nowotworów. Tendencja ta może się wiązać z udoskonaleniem

technik diagnostycznych i większą wykrywalnością chłoniaków, głównie jednak wpływa na nią wysoka zachorowalność na chłoniaki u młodych mężczyzn z zakażeniem HIV. Nie bez znaczenia jest także fakt, że chłoniaki mogą rozwijać się u innych osób z zaburzoną odpornością, szczególnie u pacjentów poddawanych długotrwałej immunosupresji, np. po przebytej transplantacji czy leczonych z powodu chorób o podłożu autoimmunologicznym.

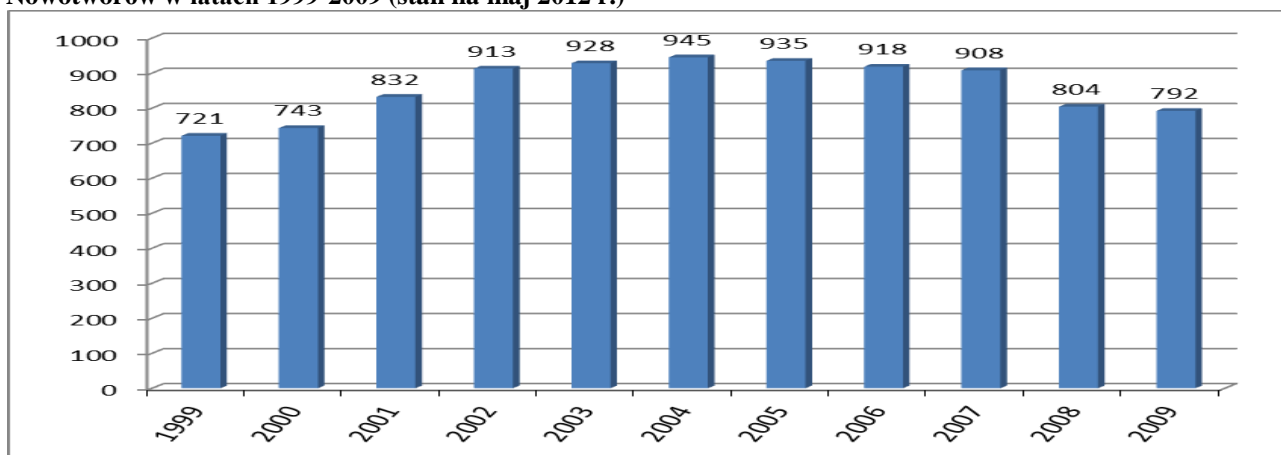
Ryzyko zachorowań rośnie wraz z wiekiem, osiągając szczyt w VII dekadzie życia. Wyjątkiem są chłoniaki limfoblastyczne, które są najczęstszym typem u dzieci i młodych dorosłych.

W odniesieniu do chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu C85, wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów w latach od 1999 do 2009 (stan na maj 2012 r.), rocznie stwierdzano od ok. 1100 do 700 zachorowań (tendencja spadkowa w kolejnych latach) oraz od ok. 700, poprzez ok. 900, do ok. 800 zgonów w kolejnych latach. Szczegółowe dane na ten temat podają wykresy poniżej.

Wykres 1. Roczne liczby zachorowań na chłoniaka dla rozpoznania C85 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na maj 2012 r.)



Wykres 2. Roczne liczby zgonów na chłoniaka dla rozpoznania C85 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 1999-2009 (stan na maj 2012 r.)



Leczenie

NHL powolne – do tej grupy zalicza się: większość chłoniaków B-komórkowych [w tym chłoniaka grudkowego (FL), chłoniaka z małych limfocytów, białaczkę prolimfocytową B-komórkową, chłoniaka limfoplazmocytozowego (makroglobulinemię Waldenströma), śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej, śledzionowego chłoniaka B-komórkowego, pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej układu MALT, węzłowego chłoniaka strefy brzeżnej oraz pierwotnego skórno chłoniaka ośrodków rozmnażania] i niektóre chłoniaki linii T (ziarniniaka grzybiastego, białaczkę prolimfocytową T-komórkową, białaczkę z dużych ziarnistych limfocytów T, przewlekłe choroby limfoproliferacyjne z komórek NK). Większość chłoniaków powolnych może ulec histologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, wymagające leczenia jak postaci agresywne.

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

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

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

Tab. 4. Klasyfikacja chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B (WHO 2008).

Klasyfikacja chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (WHO 2008)		
Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B bliżej nieokreślony (DLBCL NOS – <i>diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified</i>)	Powszechne warianty morfologiczne	Centroblastyczny
		Immunoblastyczny
		Anaplastyczny
	Rzadsze warianty morfologiczne - podgrupy molekularne	Z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, <i>germinal center B-cell-like</i>)
Z aktywowanych komórek B (ABC, <i>activated B-cell-like</i>)		

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

	Rzadsze warianty morfologiczne - podgrupy immunohistochemiczne	DLBCL z ekspresją CD5 (<i>CD5-positive DLBCL</i>)
		Z komórek B ośrodków rozmnażania (<i>GCB, germinal center B-cell-like</i>)
		Z komórek nie pochodzących z ośrodków rozmnażania (<i>non-GCB, germinal center B-cell-like</i>)
Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B, podtypy (<i>diffuse large B-cell lymphoma, subtypes</i>)	Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami	
	Pierwotny DLBCL mózgu	
	Pierwotny skórny DLBCL kończyn dolnych	
	EBV-dodatni DLBCL wieku podeszłego	
	Pierwotny chłoniak z dużych komórek B śródpiersia	
	Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B	
	DLBCL związane z przewlekłym zapaleniem	
	<i>Lymphomatoid granulomatosis</i>	
	Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B-ALK-dodatni	
	Chłoniak plazmablastyczny	
	Chłoniak z dużych komórek B rozwijający się w wieloogniskowej chorobie Castlemana z towarzyszącym zakażeniem HHV-8	
	Pierwotny chłoniak wysiękowy	

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

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

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

Wyniki leczenia chłoniaków agresywnych o stopniu zaawansowania klinicznego III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor są gorsze. W tych przypadkach standardem jest zastosowanie 6-8 cykli immunochemioterapii wg schematu R-CHOP-14, R-CHOP-21 lub pochodnych. W przypadku obecności nie więcej niż 2 obciążających czynników rokowniczych i uzyskania CR należy rozważyć po zakończeniu chemioterapii uzupełniające napromieniowanie miejsca pierwotnie dużej masy guza (>7-10 cm). U chorych, którzy nie

uzyskali CR po chemioterapii lub immunochemioterapii pierwszego rzutu, należy rozważyć napromieniowanie obszarów aktywnej tkanki chłoniakowej pozostałej po leczeniu i/lub zastosowanie chemioterapii alternatywnej. Po wykazaniu chemiowrażliwości i uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi przeciwnowotworowej należy kwalifikować chorego do wysokodawkowanej chemioterapii wspomagananej auto-HCT. Zastosowanie intensywnej chemioterapii i auto-HCT należy także rozważyć jako konsolidację leczenia pierwszego rzutu, po którym uzyskano CR, u chorych do 65 roku życia, mających 3-5 obciążających czynników rokowniczych stwierdzanych na początku choroby. Chorzy, u których nie można przeprowadzić intensywnej chemioterapii ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej.

NHL bardzo agresywne – do tej grupy zalicza się białaczkę B-limfoblastyczną, białaczkę limfoblastyczną t-komórkową oraz chłoniaka Burkitta. Ze względu na znaczną dynamikę procesu nowotworowego należy jak najszybciej rozpocząć chemioterapię i profilaktykę zmian w OUN. Przed rozpoczęciem właściwego leczenia przeciwnowotworowego należy chorego odpowiednio nawodnić (diureza dobową >2,5l) i podać allopurynol 600-800 mg/d doustnie w celu zapobieżenia zespołowi rozpadu nowotworu. Aby uniknąć wystąpienia tego zespołu wskazana jest także wstępna (kilkudniowa) chemioterapia cytoredukcyjna oparta na kortykoterapii (w przypadku białaczek) lub schemacie CVP/CHOP (chłoniak Burkitta).

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

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

2) Mięsak limfatyczny (lymphangiosarcoma) to rzadki nowotwór, który częściej występuje w obrębie kończyny z przewlekłym obrzękiem limfatycznym i jest często jego powikłaniem, bez względu na etiologię obrzęku. U kobiet z obrzękiem limfatycznym kończyny górnej po mastektomii (tzw. zespół Stewarta i Trevesa) częstość jego występowania jest największa (ok. 1: 1000). Nowotwór ten może mieć postać guza, wrzedejną lub naciekającą. Ze względu na dużą złośliwość nowotworu jedynym sposobem leczenia jest amputacja kończyny. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi <30%.

3) Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek linii B (ang. Primary Mediastinal B-cell Lymphoma – PMBCL): rozpoznawany zwykle u młodych kobiet <30 r.ż., z zajęciem przedniego śródpiersia, w wypadku dużej masy guza czasami prowadzi do powstawania ucisku żyły głównej górnej. Równoczesne stwierdza się tendencje do rozsiewu procesu chorobowego i zajęcia narządów pozalimfatycznych, w tym również ośrodkowego układu nerwowego. Zasady leczenia oraz jego skuteczność zbliżone są do leczenia chłoniaków z dużych komórek linii B.

Źródło: 1, 2, 3,

http://85.128.14.124/krn/liczba_zach_rozp/default.asp - dostęp w czerwcu 2012r.,

<http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php? mod=hcdmod& op=listall&id=70> - dostęp w maju 2012r.,

<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96> - dostęp w maju 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. 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia wg ekspertów klinicznych

	Przedwczesny zgon	Niezdolność do samodzielnej egzystencji w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych	Niezdolność do pracy w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych	Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	Obniżenie jakości życia
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	X [^]				
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	X ^{^^}	X ^{^^}	X ^{^^}	X ^{^^}	X ^{^^}
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	X	X	X	X	X

*ekspert zgłosił konflikt interesów

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

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

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

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

2.2.1. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

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

Tab. 6. Istotność wnioskowanej technologii wg ekspertów klinicznych

	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	X [^]	X [^]	X [^]	
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	X ^{^^}	X ^{^^}	X ^{^^}	X ^{^^}
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	X ^{^^^}	X ^{^^^}	X ^{^^^}	

*ekspert zgłosił konflikt interesów

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

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

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

2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych

Leczenie chłoniaków nieziarniczych zostało opisane w pkt. 2.1. W rozpatrywanym wskazaniu klinicznym świadczeniami alternatywnymi są technologie bez zastosowania rytuksymabu. Technologie te zostały opisane w punkcie 2.3.2. poniżej.

2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych KRN w latach od 1999 do 2009 rocznie w Polsce rejestrowano średnio od ok. 1075 do 674 przypadków zachorowań na chłoniaka zakwalifikowanego do kodu ICD-10 C85. Widoczna jest zatem tendencja spadkowa w kwalifikowaniu chorych do kodu C85. Szczegółowe dane epidemiologiczne w odniesieniu do chłoniaków kodu ICD-10 C85 wg KRN przedstawione są w pkt 2.1. w części ‘epidemiologia’.

Ponadto, według raportu sporządzonego na podstawie danych Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLGR) w okresie 01.01.2007 – 30.06.2007 rozpoznano 2078 przypadków chłoniaków (zarówno klasyfikowanych wg. WHO jak i spoza tej klasyfikacji). Odnotowano 1742 przypadki chłoniaków nieziarniczych, zgodnych z klasyfikacją WHO, z czego ponad 80% klasyfikowanych jest do kodów ICD-10 C82, C83 oraz C91. W odniesieniu do kodu ICD-10 C85 można oszacować jedynie ilość chorych z rozpoznaniem C85.2 – chłoniak wielkokomórkowy śródpiersia (ang. *Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma*), które to rozpoznanie wystąpiło z częstotliwością ok. 1% (17 pacjentów).

Zgodnie z danymi DGL NFZ, do leczenia chłoniaków złośliwych zgodnie z kodem C85 (wraz z podpunktami) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii rocznie kwalifikowanych było **258-418 pacjentów w latach 2009-2011**.

Dodatkowo, część pacjentów otrzymywała rytuksymab w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” – 14-62 pacjentów rocznie w latach 2009-2011. Oprócz tego jeden pacjent w 2009 roku otrzymał rytuksymab w ramach TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” (patrz punkt 5.1. poniżej).

Źródło: http://85.128.14.124/krn/liczba_zach_rozp/default.asp - dostęp w czerwcu 2012r.,

<http://www.plrg.pl/images/stories/rejestr%20patologiczny%20chlioniakow/Lymphonix%201.pdf> - dostęp w czerwcu 2012r.

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Nazwa Produktu Leczniczego: MabThera (substancja lecznicza – rytuksymab)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L01X C02, przeciwciała monoklonalne.

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

Wskazania rejestracyjne:

- **Chłoniaki nieziarnicze (NHL)** – leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią; leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne; w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii; leczenie chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).
- Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) – w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny, w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów.
- Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) – w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

Dawkowanie i długość trwania terapii w chłoniakach nieziarniczych:

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

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

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

Przeciwwskazania:

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

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf - dostęp w czerwcu 2012r.

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Produkt leczniczy MabThera został dopuszczony do obrotu w ramach procedury centralnej w dniu 2 czerwca 1998 r. (pozwolenie nr EU/1/98/067/001 oraz EU/1/98/067/002). Jedynym wówczas wskazaniem rejestracyjnym była monoterapia rytuksymabem u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. W późniejszym czasie produkt uzyskiwał rozszerzenia pozwolenia o kolejne wskazania.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne na czas nieokreślony.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf - dostęp w czerwcu 2012r.

2.3.1.2. Wskazania, których dotyczy ocena

Chłoniaki nieziarnicze zakwalifikowane do kodu ICD-10 C85

2.3.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

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

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

	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie
	<p>Wszystkie chłoniaki nieziarnicze z komórek B z ekspresją cząsteczki CD20 (tj. wyłączając szpiczaka plazmocytozy, ale włączając makroglobulinemię Waldenstroema). Obejmuje to rocznie w Polsce parę tysięcy ludzi, przy czym chorobowość jest tu trudno określić, gdyż nie prowadzone są statystyki. Ponadto, niektóre przypadki chłoniaka Hodgkina (z naciekiem limfocytów).</p> <p>Oprócz tego rytuksymab ma wskazania w nienowotworowych autoimmunizacyjnych chorobach krwi takich jak pierwotna małopłytkowość immunizacyjna, niedokrwistość autoimmunohemolityczna i takich chorych, którzy mogą skorzystać z działania tego leku (stosowany jest on głównie w przypadkach opornych na inne metody) jest między 100 a 200 rocznie.</p>
	<p>Przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B (CLL/SLL), chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) NOS, <i>lymphomatoid granulomatosis</i>, pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBL), śródnaczyniowy chłoniak z dużych komórek B, chłoniak z dużych komórek B ALK dodatni, chłoniak plazmablastyczny, chłoniak z dużych komórek B na tle wieloogniskowej choroby Castlemana związanej z HHV8, pierwotny chłoniak wysiękowy, chłoniak Burkitta, chłoniak nieklasyfikowalny o cechach pośrednich między DLBCL a chłoniakiem Burkitta, chłoniak nieklasyfikowalny o cechach pośrednich między DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina, chłoniak z komórek płaszczka (MCL), chłoniak grudkowy (FL), chłoniak strefy brzeżnej węzłowy, pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową (MALT), chłoniak strefy brzeżnej śledzionowy z komórek B, chłoniak limfoplazmatyczny, chłoniaki z komórek B na tle reaktywacji wirusa EBV, chłoniak limfoblastyczny z komórek B (głównie dzieci).</p>
	<p>Wnioskowana technologia medyczna (zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią lub w monoterapii) prócz chorych na chłoniaka grudkowego we wszystkich liniach i etapach terapii jest niezbędna w leczeniu chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, przewlekłej białaczki limfocytowej i w pozostałych postaciach chłoniaków B komórkowych: chłoniaka z komórek płaszczka, chłoniaka strefy brzeżnej, MALT, limfoplazmocytozy, Burkitta, makroglobulinemii Waldenströma i złośliwych chorób immunoproliferacyjnych np. PTLD.</p> <p>W odniesieniu do opisu, chorobowość wynosi 16/100 000 (opis PT 8/2010 NFZ). Według danych Polskiej Badawczej Grupy Chłoniakowej PLRG, chłoniak grudkowy stanowi ok. 6% wszystkich B-NHL. Daje to około 400 nowych chorych rocznie. Do leczenia I rzutu po wyłączeniu chorych poddanych dokładnej obserwacji (strategia <i>watch and wait</i>) przystąpi ok. 320 chorych. Leczenie podtrzymujące to 80-85% chorych poddanych terapii indukcyjnej (estymacja – ok. 250 chorych rocznie). Ze wznową procesu co roku leczymy kolejne 400 chorych, z których ¾ wymaga następnego leczenia podtrzymującego. Chłoniak rozlany z dużych komórek B, to ok. 1700 nowych zachorowań rocznie (wg badania PLRG 26% z chłoniaków), z których nie więcej niż 10% wymaga leczenia II rzutu przed planowanym ASCT.</p> <p>Pozostałe grupy wymagające terapii jak wyżej – 32% CLL (czyli nieco ponad 2000 zachorowań rocznie), 6% MCL (ok. 400 zachorowań), 6% MZL (chłoniak strefy brzeżnej). Pozostałe chłoniaki takie jak PTLD, należą do rzadkości – parędziesiąt zachorowań rocznie). Dane o częstości chłoniaków wzięto z rejestru prowadzonego przez Polskie Towarzystwo Patologów, w oparciu o dane pochodzące bezpośrednio z pracowni histopatologicznych (ponad 16 000 przypadków, z kolejnych paru lat). Od powyższych liczb należy odjąć ok. 20%, ze względu na chorych, których stan w ogóle nie pozwala na podjęcie leczenia p-nowotworowego, i pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych.</p>

*ekspert zgłosił konflikt interesów

2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

W omawianym wskazaniu rytuksymab nie był wcześniej oceniany przez AOTM.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

2.3.2. Komparatory

Komparatorami dla rytuksymabu w analizowanym wskazaniu są wszystkie alternatywne metody leczenia nie zawierające rytuksymabu. Literatura wymienia najczęściej chemioterapię (głównie schemat CHOP oraz EPOCH), radioterapię i autologiczne przeszczepy szpiku kostnego oraz połączenie tych technik. Ostatecznością jest opieka paliatywna.

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

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

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

Ekspert	Opinia
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Immunochemioterapia wielolekowa (z rytuksymabem), chemioterapia wielolekowa, intensywna submieloablacyjna terapia wielolekowa (z wysokimi lub średnimi dawkami metotreksatu +/- arabinozydu cytozyny), intensywna mieloablacyjna chemio +/- radioterapia z przeszczepieniem szpiku (auto-, allo-), radioterapia (uzupełniająca) okolic zajętych (IRTF), radioterapia paliatywna, monoterapia lekiem alkilującym, bendamustyna +/- rytuksymab, monoterapia rytuksymabem +/- kortykosteroidy, wysokie dawki metyloprednizolonu (HDMP), alemtuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem purynowym, ofatumumab w monoterapii, eradykacja <i>Helicobacter pylori</i> , leczenie dokanałowe (metotreksat, arabinozyd cytozyny wolny lub w postaci liposomowej), lub dokomorowe w skojarzeniu z leczeniem systemowym.
	Profesor wyraził opinię odnośnie chłoniaków z dużych komórek B (DLBCL).
	Profesor wyraził opinię odnośnie chłoniaków z dużych komórek B (DLBCL).

*ekspert zgłosił konflikt interesów

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

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

Ekspert	Opinia
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Można sobie wyobrazić stosowanie zamiast rytuksymabu innych przeciwciał anti-CD20, ale są one znacznie droższe. Poza tym, już obecnie w badaniach klinicznych są leki biopodobne i ich wprowadzenie powinno wiązać się ze zmniejszeniem ceny tego leku
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Przeciwciała anti-CD20 nowej generacji w przypadku ich zarejestrowania i potwierdzenia skuteczności (np. GA-101)
(w odniesieniu do wszystkich	Brak jest alternatywnych technologii, które byłyby zgodne z europejskim i światowym standardem

chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	
---	--

*ekspert zgłosił konflikt interesów

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

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

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

*ekspert zgłosił konflikt interesów

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

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

Ekspert	Opinia
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Obecnie skojarzenia rytuksymabu z chemioterapią są uważane za najbardziej skuteczne w leczeniu chłoniaków z komórek B.
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Jak w tab. 8
(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Dla większości wskazań brak jest alternatywnych technologii, które byłyby zgodne z europejskim i światowym standardem.

*ekspert zgłosił konflikt interesów

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

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

Ekspert	Opinia
(w odniesieniu do wszystkich	Zalecane leczenie to skojarzenie chemioterapii z rytuksymabem. Zalecenia Polskiej Unii Onkologii.

chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	
██████████ (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Jak w tab. 8
██████████ (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)	Jak w tab. 11

*ekspert zgłosił konflikt interesów

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

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

Nr Stanowiska RK oraz Rekomendacji Prezesa	Data	Świadczenie	Wskazanie	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko RP nr 9/2012</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 7/2012</p>	<p>28.02.2012</p>	<p>MabThera (rytuksymab)</p>	<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”.

Stanowisko RK nr 40/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 30/2011	23.05.2011	Zevalin (ibrytumomab tiuksetan)	Chłoniaki grudkowe	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) leczenia konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan) z wykazu świadczeń gwarantowanych.	Prezes AOTM rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan)” rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej
Stanowisko RK nr 29/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 21/2011	11.04.2011	Levact (bendamustyna)	Indolentny chłoniak nieziarniczy	Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.	Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy użyciu produktu leczniczego Levact® (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w omawianym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.
Stanowisko RK nr 21/10/26/2009 Rekomendacja Prezesa AOTM Nr 18/2009	14.12.2009	TPZ: Leczenie Chłoniaków złośliwych	Chłoniaki złośliwe	Do wymienionych programów zdrowotnych odnosi się stanowisko Rady nr 54/16/2009 z dnia 6 sierpnia 2009 r. w sprawie wykazów świadczeń opieki zdrowotnej gwarantowanych do finansowania ze środków publicznych.	Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie chłoniaków złośliwych” w zakresie programu zdrowotnego, zgodnie z propozycją Ministra Zdrowia, zawartą w zleceniu z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09).
Stanowisko RK nr 54/16/2009	06.08.2009	w sprawie wykazów świadczeń opieki zdrowotnej gwarantowanych do finansowania ze środków publicznych		Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych świadczeń zawartych w wykazach świadczeń załączonych do projektów rozporządzeń w poszczególnych zakresach wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1-13, pod warunkiem, że obejmują one wszystkie świadczenia obecnie finansowane w ochronie zdrowia ze środków publicznych. Świadczenia te należy uznać za gwarantowane.	nd

Źródło: <http://www.aotm.gov>.

Tab. 14. Zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady Konsultacyjnej oraz rekomendacji Prezesa AOTM odnoszących się do stosowania rytuksymabu (oprócz zastosowań wg tab. 13)

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

Źródło: <http://www.aotm.gov>.

3. Opinie ekspertów

Stanowiska własne w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii:

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

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

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

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

- [REDAKTOR] (w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych):

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

- [REDAKTOR] (ekspert zgłosił konflikt interesów):

Chłoniaki C85 wg wydawnictwa Vesalius z roku 2006 obejmują:

- C85 mięsak limfatyczny
- C85.1 chłoniak z komórek B nieokreślony
- C85.7 inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego
- Złośliwa:
 - siatkowico-śródbłonkowica
 - siatkowica
- Mikrogliomia
- C85.9 chłoniak nieziarniczy, nie określony

- Chłoniak BNO
- Chłoniak złośliwy BNO
- Chłoniak nieziarniczy BNO

Wersja z 2010r angielska obejmuje:

- C85.1 B-cell lymphoma, unspecified
Note: If B-cell lineage or involvement is mentioned in conjunction with a specific lymphoma, code to the more specific description.
- C85.2 Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
- C85.7 Other specified types of non-Hodgkin lymphoma
- C85.9 Non-Hodgkin lymphoma, unspecified
Lymphoma NOS
Malignant lymphoma NOS
Non-Hodgkin lymphoma NOS

W tej wersji obchodzi nas C85.2 tj chłoniak wielkokomórkowy śródpiersia, który różni się od chłoniaka wielkokomórkowego C83.3 (brak w polskiej wersji), ale jest leczony schematami z dodatkiem rytuksymabu.

W tej wersji, tj z 2010r w C83 koduje się chłoniaki płaszczą, brzeżne, limfocytowe, które też wymagają w swojej terapii rytuksymabu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeszukiwania nie udało się odnaleźć żadnych rekomendacji odnośnie stosowania rytuksymabu w chłoniakach klasyfikowanych do kodu C85. Szczególny nacisk położono na wyszukiwanie rekomendacji odnośnie podawania rytuksymabu w leczeniu PMBCL (zgodnie z klasyfikacją ICD10 WHO) oraz mięsaka limfatycznego (zgodnie z polską klasyfikacją ICD10), ze względu na fakt, że pozostałe rozpoznania z kodu ICD-10 C85 są bardzo niespecyficzne (ang. *B-cell Lymphoma, unspecified; Other specified types of non-Hodgkin Lymphoma; non-Hodgkin Lymphoma, unspecified*). Wyszukiwanie nie przyniosło jednak rezultatu.

W odniesieniu do chłoniaków nieziarniczych grudkowych i rozlanych, które mogą być klasyfikowane do kodu C85, stosowane rekomendacje znajdują się we wcześniej opracowanych przez AOTM raportach: AOTM-OT-0291, AOTM-OT-0447, AOTM-OT-0448 oraz AOTM-OT-0449 obecnych na stronie internetowej AOTM.

Źródło: www.aotm.gov.pl

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukane zostały bazy danych następujących agencji oceny technologii medycznych pod kątem rekomendacji wydanych dla rytuksymabu stosowanego w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze klasyfikowane do kodu ICD-10 C85.

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

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

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Rytuksymab w leczeniu pacjentów zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85 stanowi świadczenie gwarantowane – znajduje się w **katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii** na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U.09.140.1143 z późn. zm.).

Zgodnie z korespondencją z NFZ (znak pisma: NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/ [REDACTED] z dnia 10.02.2012 r.), leczenie rytuksymabem większości pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C85 (oraz podpunkty) zachodzi w ramach w/w katalogu. Lek w leczeniu tej jednostki chorobowej finansowany jest także w pewnych przypadkach w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych” oraz w incydentalnie w ramach TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Poniższe tabele przedstawiają ilość chorych (unikalnych numerów PESEL) oraz wartość świadczeń wykonanych w poszczególnych latach dla kodu rozpoznania ICD-10 C85. Poszczególne tabele pokazują dane o finansowaniu z poszczególnych źródeł: katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych”.

Tab. 15. Liczby pacjentów (niepowtarzalnych numerów Pesel), wskazań ICD-10 C85, kosztów refundacji w latach 2010 – 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
C85	3	49875,3	6	68350,08	30	555423,02
C85.0	6	94047,42	5	46131,9	1	7098,65
C85.1	50	882532,55	71	1233378,74	90	1813280,96
C85.7	150	2934759,55	228	4686939,29	211	4475566,64
C85.9	49	1028834,99	86	1697794,31	86	1639824,09
Suma	258	4.990.050	396	7.732.594	418	8.491.193

Tab. 16. Liczby pacjentów (niepowtarzalnych numerów Pesel), wskazań ICD-10 C85, 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
C85	4	52297,5	3	20919	2	14303,25
C85.0	2	63083,45	1	7707	-	-
C85.1	26	491381,1	6	61380,75	8	26487,5
C85.7	17	150217,7	11	121688	7	49785,91
C85.9	13	218218,2	5	75495,57	3	20844,8
Suma	62	975.198	26	287.190,3	20	111.421,5

Można zauważyć tendencje do finansowania coraz większej ilości pacjentów i wyższej wartości świadczeń w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (niecałe 5mln PLN w 2009 do prawie 8,5mln PLN w roku 2011), natomiast spadek ilości pacjentów oraz wartości świadczeń w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” (niecały 1mln PLN w 2009 roku, natomiast nieco ponad 100tys. PLN w roku 2011).

W ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” w 2010 r. leczony był 1 pacjent na łączną kwotę 8257,5PLN (w pozostałych latach nie wykazywano świadczeń dla pacjentów z rozpoznaniem C85).

Rytuksymab stosowany w zarejestrowanych wskazaniach finansowany jest w następujący sposób:

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

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

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

Zgodnie z deklaracją otrzymaną od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, nie dysponuje on danymi dotyczącymi refundacji produktu leczniczego MabThera stosowanego w leczeniu chłoniaków nieziarniczych klasyfikowanych do kodu C85 w innych krajach.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Strategia wyszukiwania dowodów w medycznych bazach danych, jaka została zastosowana przez analityków AOTM, opierała się zarówno na klasyfikacji chłoniaków z kodu ICD-10 C85 wg WHO jak i Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej, w związku z faktem, że w klasyfikacji WHO nie występuje podpunkt C85.0 – Mięsak limfatyczny, natomiast w wersji polskiej – C85.2: mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (chłoniak śródpiersia z dużych komórek B – ang. PMBCL). Zapewniało to możliwie najszerszy zakres wyszukiwań. Przeprowadzono je w oparciu o nazwy rozpoznaw w języku angielskim.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zgodnie z klasyfikacją WHO (bez daty początkowej do 30.05.2012 r.) oraz dodatkowo dla rozpoznania mięsak limfatyczny, które występuje jedynie w klasyfikacji SRK (bez daty początkowej do 11.06.2012 r.) w bazach Pubmed, Embase, oraz The Cochrane Library odnaleziono **jedno porównawcze badanie III fazy – RCT** oceniające wpływ dodania rytuksymabu do standardowej chemioterapii (schematy bazujące na schemacie CHOP) u chorych ze zdiagnozowanym chłoniakiem wielkokomórkowym śródpiersia (ang. *Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma-PMBCL*) - **Rieger 2010**. Badanie to było finansowane przez firmę Roche.

Odnaleziono również **dwie analizy retrospektywne** odnoszące się do pacjentów z PMBCL, analizujące wpływ dodania rytuksymabu do chemioterapii:

- badanie **Savage 2009** oceniające odpowiedź pacjentów na terapię CHOP z dodatkiem rytuksymabu w porównaniu do grupy historycznej z wykorzystaniem chemioterapii (MACOPB, VACOPB, bazujące na CHOP) bez rytuksymabu.
- badanie **Novoselac 2007** oceniające wpływ dodania rytuksymabu do chemioterapii CHOP.

Odnaleziono również 3 abstrakty konferencyjne opisujące wpływ dodania rytuksymabu do chemioterapii (w dwóch przypadkach CHOP – *Tai 2010; Vassilakopoulos 2012*, w trzecim EPOCH – *Dunleavy 2009*), jednak nie włączono ich do analizy ze względu na niską wiarygodność.

Dodatkowo włączono 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 odnosiły się do pacjentów cierpiących na choroby, w leczeniu których rytuksymab ma zarejestrowane wskazania, a zatem nie tylko dotyczyły chłoniaków nieziarniczych. Tym niemniej uwzględniono je, ponieważ profil bezpieczeństwa substancji niekoniecznie zależy od choroby, z powodu której substancja ta jest stosowana.

Strategię wyszukiwania dowodów naukowych przedstawia załącznik I, diagram QORUM – załącznik II, a listę wykluczonych publikacji na podstawie weryfikacji pełnotekstowej – załącznik III. Ze względu na ograniczenia czasowe, przegląd abstraktów, a następnie publikacji pełnotekstowych wykonywała jedna osoba (■),

Tabela poniżej przedstawia metodykę analizy efektywności klinicznej.

Tab. 17. 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	Do 30.05.2012 – dla PMBCL	Populacja: chorzy z rozpoznaniem C85 oraz podpunkty Interwencja: rytuksymab	Badania pierwotne: RCT III fazy - <i>Rieger 2010</i> , Analizy retrospektywne - <i>Savage 2009</i> , <i>Novoselac 2007</i> Kryteria wykluczenia:

leczniczego MabThera (rytuksymab) stosowanego w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C85 (oraz podpunkty)	11.06.2012 – dla mięsaka limfatycznego	<p><u>Komparatory:</u> wszystkie terapie alternatywne dla technologii ocenianej</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> dotyczące skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa</p>	<p>w toku przeszukiwania nie brano pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badań odnoszących się do innych wskazań dla zastosowania rytuksymabu, - opisów przypadków oraz serii przypadków, - badań biochemicznych/ immunologicznych
---	--	--	---

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

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

Przy ocenie włączonych do analizy badań należy jednak zwrócić uwagę na pewne ich ograniczenia:

- dwa spośród 3 włączonych do analizy badań są badaniami retrospektywnymi: *Novoselac 2007* i *Savage 2006*;
- w badaniu *Novoselac 2007* włączono do badania bardzo mało liczną populację – 10 pacjentów, dodatkowo nie podano kryteriów wykluczenia z badania, schematy leczenia nie były identyczne dla wszystkich pacjentów, nie wiadomo też, czy analiza dotyczy pacjentów nieleczonych, czy po przebytych wcześniejszych terapiach;
- w badaniu *Savage 2006* spośród 153 włączonych do badania pacjentów jedynie 19 leczonych było schematem z wykorzystaniem rytuksymabu. Dodatkowo część pacjentów poddawanych było radioterapii po zakończeniu chemioterapii, co mogło mieć wpływ na wyniki leczenia. Publikacja nie podaje dokładnie schematów leczenia oraz dawkowania;
- w RCT III fazy ***Rieger 2010***:
 - **publikacja nie podaje informacji na temat zaślepienia badania;**
 - stosunkowo niewielka populacja włączona do badania – 87 osób;
 - krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu – niecałe 3 lata (mediana);
 - publikacja nie podaje szczegółów odnośnie kryteriów wykluczenia, dawkowania chemioterapeutyków i rytuksymabu oraz schamtu obserwacji. W tym zakresie odsyła do innej publikacji, której nie udało się odnaleźć analitykom AOTM (szczegóły w pkt. 6.1.3.);
 - odpowiedź na leczenie oceniana była jako proporcja pacjentów z daną odpowiedzią ze wszystkich pacjentów, których można było ocenić, a nie wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania. Nie była to zatem analiza ITT zgodna z definicją Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions². Nie podano także powodów, dla których pacjenci uznawani byli jako ‘nieoceniaalni’;
- wszystkie włączone do analizy publikacje nie podają żadnych informacji odnośnie bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu.

6.1.3. Analiza kliniczna - charakterystyka badań pierwotnych

Do analizy klinicznej włączono jedno RCT III fazy (*Rieger 2010*) oceniające skuteczność stosowania rytuksymabu u chorych zarówno na DLBCL jak i PMBCL, wcześniej nieleczonych. Stosowano chemioterapię opartą na schemacie CHOP, w grupie badanej stosowano rytuksymab w połączeniu z chemioterapią, w grupie kontrolnej samą chemioterapią. Wyniki analizowane były w podgrupach. Publikacja

² <http://www.cochrane-handbook.org/>

Rieger 2010 jest kolejną, drugą publikacją opisującą badanie, jednakże w toku przeszukiwania baz danych analitykom nie udało się odnaleźć w wersji pełnotekstowej publikacji pierwszej – *Pfeundsschuh 2006*. W związku z tym nie są znane szczegóły odnośnie charakterystyki pacjentów oraz ich leczenia w badaniu, ponieważ w tym zakresie publikacja *Rieger 2010* odsyła do publikacji *Pfeundsschuh 2006*.

Dodatkowo odnaleziono dwa badania retrospektywne oceniające wpływ dodatku rytuksymabu do chemioterapii CHOP (*Novoselac 2007*) oraz chemioterapii bazującej na schemacie CHOP (*Savage 2006*).

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

Tab. 18. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej dla rytuksymabu

Badanie	Populacja	Interwencje porównywane i liczba pacjentów	Czas i schemat obserwacji	Punkty końcowe	Badanie
<i>Rieger 2010</i>	<p>Kryteria włączenia: wiek 18-60 lat, wcześniej nieleczeni, w stadium choroby II-IV lub I ze zmianą masywną, z jednym lub brakiem czynników ryzyka IPI</p> <p>Kryteria wykluczenia: b/d</p>	<p>Terapia indukcyjna: chemioterapia oparta na CHOP z lub bez rytuksymabu</p> <p>N = 43–CHOP N = 44–CHOP-R</p> <p>Pacjenci poddawani byli IFRT w miejscach pierwotnych zmian masywnych. Radioterapia zmian pozawęzłowych stosowana była w zależności od zaleceń lekarza.</p> <p>Publikacja nie podaje dawkowania chemioterapeutyków, ani rytuksymabu.</p>	<p>Publikacja nie podaje szczegółów odnośnie schamtu obserwacji. Mediana czasu obserwacji wyniosła 34 miesiące.</p>	<p>Pierwszorzędowe: EFS - czas do progresji choroby lub wystąpienia zdarzeń: postępująca choroba, brak CR lub CRu, PR, brak zmian, nawrót po osiągnięciu CR/CRu, śmierć z jakiegokolwiek przyczyny, cokolwiek nastąpi pierwsze.</p> <p>Drugorzędowe: OS – czas do śmierci z każdej przyczyny Odpowiedź – ilość pacjentów z CR lub CRu po zakończeniu leczenia ze wszystkich pacjentów, których można było ocenić. Progresja – ilość pacjentów z PD w czasie leczenia i w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu leczenia ze wszystkich pacjentów, których można było ocenić. Odpowiedź była oceniana przez lekarza prowadzącego w 155 dniu po rozpoczęciu leczenia zgodnie z kryteriami opisanymi przez <i>Cheson 1999</i>³. EFS oraz OS były mierzone od daty randomizacji.</p>	<p>RCT III fazy, sponsorowane przez Roche</p> <p>Jadad: 1/5</p>
Analizy retrospektywne					
<i>Novoselac 2007</i>	<p>Kryteria włączenia: Potwierdzony PMBCL, terapia CHOP z dodatkiem rytuksymabu.</p> <p>Kryteria</p>	<p>Terapia indukcyjna: CHOP-R, 4-6 cykli</p> <p>N = 10 pacjentów</p> <p>Publikacja nie podaje dokładnie schematów</p>	<p>Pacjenci przechodzili badania fizykalne, testy laboratoryjne, RTG i CT</p>	<p>CR – zanik wszystkich symptomów choroby; Near CR – ponad 90% zmniejszenie zmian mierzalnych PR – min. 50% zmniejszenie zmian</p>	<p>Badanie retrospektywne</p>

³ Cheson BD et al.: Report of an international workshop to standardize response Criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J clin Oncol 1999; 17: 1244.

	wykluczenia: b/d	leczenia oraz dawkowania	klatki piersiowej, CT brzucha i miednicy oraz biopsję szpiku.	mierzalnych	
Savage 2006	<p>Kryteria włączenia: Nowozdiagnozowani pacjenci z PMBCL, tylko pacjenci zdiagnozowani przed 1 lipca 2003r.</p> <p>Kryteria wykluczenia: zajęcie klatki piersiowej tylko jako część większej ilości zmian</p>	<p>Terapia indukcyjna: CHOP (w tym CHOP, ACOP12, ECV) – 67 pacjentów; MACOPB/VACOPB – 47 pacjentów; CHOP-R – 19 pacjentów;</p> <p>Część pacjentów poddawana była radioterapii</p> <p>N = 153 pacjentów, z czego tylko 19 leczonych z wykorzystaniem rytuksymabu</p> <p>Publikacja nie podaje dokładnie schematów leczenia oraz dawkowania</p>	<p>Badanie fizyczne, testy laboratoryjne, RTG klatki piersiowej, CT brzucha, miednicy i tułowia, biopsja szpiku.</p>	<p>CR - zanik wszystkich symptomów choroby; PR - min. 50% zmniejszenie zmian mierzalnych; NR – mniejsza niż 50% redukcja zmian PD – wzrost zmian w czasie trwania terapii lub wzrost po remisji choroby OS – obliczany od daty diagnozy do daty ostatniego follow-up'u, lub śmierci z każdej przyczyny PFS – obliczany od daty diagnozy do daty udokumentowanej progresji choroby lub śmierci z powodu toksyczności terapii</p> <p>W publikacji wynikiem odnoszącym się do analizowanej populacji jest tylko 5-cio letni OS.</p>	<p>Badanie retrospektywne</p>

CR - ang. *complete response*; **CRu** - ang. *complete response unconfirmed*; **PR** - ang. *partial response*; **NR** – ang. *no response*; **PD** – ang. *progressive disease*; **EFS** – ang. *event free survival*; **OS** – ang. *overall survival*; **PFS** – ang. *progression free survival*; **IPI** – ang. *International Prognostic Factor*

6.1.4. Wyniki analizy klinicznej

6.1.4.1. Skuteczność kliniczna

Badania pierwotne

RCT III fazy – Rieger 2010

Publikacja przedstawia wyniki RCT III fazy Mabthera International Trial Group (MInT) ocenionego na 1 w 5-stopniowej skali Jadad. Włączono do badania 824 pacjentów, z czego 627 miało DLBCL, a **87 PMBCL**. Wyniki przedstawione są w podgrupach, z wyszczególnieniem pacjentów z PMBCL. Pacjenci włączani byli losowo do grupy otrzymującej chemioterapię (schemat bazujący na CHOP – CHOP-21, CHOEP-21, MACOP-B oraz PMitCEBO) lub do grupy z chemioterapią wzbogaconą rytuksymabem. IFRT stosowana była w miejscach pierwotnych zmian masywnych, radioterapia dla zmian pozawęzłowych stosowana była po konsultacji z lekarzem. Pacjenci byli w wieku od 18 do 60 lat. Wykazywali wcześniej nieleczonego agresywnego chłoniaka z komórek B z brakiem lub jednym czynnikiem ryzyka według dostosowanej do wieku skali IPI, w stadium II-IV lub I ze zmianą masywną. Dokładna charakterystyka pacjentów znajduje się w załączniku IV. Ocena skali Jadad przedstawiona jest w załączniku V.

Do analizy włączono 87 pacjentów z PMBCL, z czego 44 (51%) otrzymywało chemioterapię w połączeniu z rytuksymabem, natomiast 43 (49%) tylko chemioterapię. Większość (92%) pacjentów z PMBCL otrzymało chemioterapię wg schematu CHOP-21 lub CHOEP-21. Rozkład poszczególnych schematów leczenia przedstawia tabela poniżej.

Tab. 19. Schematy leczenia w badaniu MInT

Pacjenci/Schemat leczenia	CHOP (%)	CHOEP (%)	MACOP-B (%)	PMitCEBO (%)
Wszyscy	41 (47,1%)	39 (44,8%)	6 (6,9%)	1 (1,1%)
Bez rytuksymabu	19 (21,8%)	20 (23%)	3 (3,4%)	1 (1,1%)
Z rytuksymabem	22 (25,3%)	19 (21,8%)	3 (3,4%)	0

Wyniki odpowiedzi na leczenie przed przystąpieniem pacjentów do radioterapii otrzymane w opisywanym badaniu przedstawia tabela poniżej.

Tab. 20. Odpowiedź na leczenie w badaniu MInT przed radioterapią oraz ilość pacjentów skierowanych do radioterapii.

	CHOP N=43	CHOP – R N=44
CR/CRu	14 (32,6%)	23 (52,3%)
PR	17 (39,5%)	14 (31,8%)
NC	2 (4,7%)	4 (9,1%)
PD	7 (16,3%)	0
Śmierć	0	1 (2,3%)
Brak danych	3 (7%)	2 (4,5%)
Radioterapia zalecana	39 (90,7%)	37 (84,1%)
Radioterapia zalecana i otrzymana	29 (67,4%)	31 (70,5%)
Radioterapia zalecana i nieotrzymana	10 (23,3%)	6 (13,6%)
Radioterapia niezalecana	4 (9,3%)	6 (13,6%)
Radioterapia niezalecana i otrzymana	0	1 (2,3%)
Radioterapia niezalecana i nieotrzymana	4 (9,3%)	6 (13,6%)

CR – ang. complete response; CRu – ang. complete response unconfirmed; PR – ang. partial remission; NC – ang. no change; PD – ang. progressive disease

W grupie chorych analizowanych 87% (76 pacjentów) otrzymało dodatkowo radioterapię ze względu na występowanie zmian masywnych lub zmian pozawęzłowych – 39 pacjentów (51%) z grupy bez rytuksymabu oraz 37 pacjentów (49%) z grupy z rytuksymabem. Pomimo skierowania do radioterapii, 10 pacjentów z grupy bez rytuksymabu oraz 6 z grupy z rytuksymabem nie poddało się jej. Dodatkowo jeden pacjent wykazujący CR z grupy z rytuksymabem przeszedł radioterapię, pomimo że nie spełniał warunków zgodnych z protokołem badania. Ogólnie 18 z 61 pacjentów (30%) osiągnęło poprawę dzięki zastosowaniu radioterapii, jedynie 4 pacjentów (7%) wykazywało PD po zakończonej radioterapii. Tabela poniżej przedstawia wyniki uzyskane po zakończeniu radioterapii.

Tab. 21. Odpowiedź na leczenie po zakończeniu radioterapii.

	CHOP (%) [95% CI] N=37	CHOP-R (%) [95% CI] N=40	Wszyscy (%) [95% CI] N=77	Wartość p
CR/CRu	20 (54,1%) [38,0 – 70,1]	32 (80%) [67,6 – 92,4]	52 (67,5%) [57,1 – 78,0]	0.015
PR	7 (18,9%) [6,3 – 31,5]	4 (10%) [0,7 – 19,3]	11 (14,3%) [6,5 – 22,1]	b/d
NC	1 (2,7%) [0,0 – 7,9]	2 (5%) [0,0 – 11,8]	3 (3,9%) [0,0 – 8,2%]	b/d
PD	9 (24,3%) [10,5 – 38,2]	1 (2,5%) [0,0 – 7,3]	10 (13%) [5,5 – 20,5]	0.006
Śmierć	0	1 (2,5%)	1 (1,3%)	b/d

Po zakończeniu terapii (łącznie z radioterapią) 52 z 77 pacjentów (68%) uzyskało CR/CRu. Pacjenci leczeni z zastosowaniem rytuksymabu wykazywali lepsze CR/CRu w porównaniu do pacjentów bez rytuksymabu (odpowiednio 80% vs 54%, p=0,015). Zastosowanie rytuksymabu znacząco zmniejszało ilość pacjentów z PD w porównaniu do terapii bez rytuksymabu (odpowiednio 2,5% vs 24%, p=0,006).

Mediana czasu obserwacji wyniosła 34 miesiące. Jedynie 3 pacjentów z PMBCL wykazało wznowę choroby po osiągnięciu CR/CRu, 2 z nich w ciągu jednego roku od randomizacji – jeden z grupy z rytuksymabem i jeden z grupy bez rytuksymabu. Trzeci pacjent leczony wyłącznie chemioterapią, wykazał nawrót choroby po 42 miesiącach od randomizacji.

Biorąc pod uwagę 3-letni EFS, dodatek rytuksymabu znacząco wpływał na uzyskiwane wyniki: dla grupy z rytuksymabem 3-letni EFS wynosił 78% [95% CI: 61% - 88%], natomiast dla grupy bez rytuksymabu 52% [95% CI: 35% - 66%], p=0,012 (log-rank test); HR 0,3 [95% CI: 0,1 – 0,8], p=0,009. Natomiast szacowany 3-letni OS nie wykazywał statystycznie znaczących różnic pomiędzy grupami z rytuksymabem i bez rytuksymabu – wynosił odpowiednio 88,5% [95% CI: 71% - 96%] vs 78,2% [95% CI: 61% - 88%], p=0,16 (log-rank test); HR 0,5 [95% CI: 0,1 – 1,6], p=0,219. Wyniki analizy przeżyciowej przedstawia tabela poniżej.

Tab. 22. 3-letni EFS oraz 3-letni OS dla chorych na PMBCL wg badania MInT.

	CHOP – R	CHOP	Wartość p
3- letni EFS	78% [95% CI: 61%-88%]	52% [95% CI: 35%-66%]	0,012
HR	0,3 [95% CI: 0,1-0,8]		0,009
3-letni OS	88,5% [95% CI: 71%-96%]	78,2% [95% CI: 61%-88%]	0,16
HR	0,5 [95% CI: 0,1-1,6]		0,219

Analizy wieloczynnikowe łącznie dla PMBCL oraz DLBCL

Wieloczynnikowa regresja Coxa dla przeżycia oraz regresja logistyczna dla odpowiedzi ograniczona do pacjentów leczonych CHOP-21 lub CHOEP-21 (n=657) wykazała, że leczenie rytuksymabem oraz brak zmian masywnych pozostają czynnikami prognostycznymi dla korzystnego wyniku leczenia odnośnie odpowiedzi na leczenie, EFS oraz OS. Obecność jednego czynnika ryzyka zgodnie ze wskaźnikiem aaPI

było związane z niższym odsetkiem CR/CRu i mniejszym EFS. Histologia – PMBCL vs DLBCL – nie miała wpływu na odpowiedź, EFS i OS.

Źródło: 4

Analizy retrospektywne

Savage 2009

Analiza retrospektywna bazująca na populacji leczonej w jednej instytucji – The British Columbia Cancer Agency. Do badania włączono w sumie 153 pacjentów z nowozdiagnozowanym PMBCL, leczonych w okresie między 28 lipca 1980 roku a 30 czerwca 2003 roku. Mediana wieku wynosiła 37 lat (zakres 13-82 lata). Większość pacjentów była w stadium I/II (74%) i wykazywała zmianę masywną (75%). Pacjenci leczeni byli schematami odpowiadającymi ówczesnej praktyce medycznej (1980-1992 – schemat MACOPB/VACOPB; 1992-2001 – schematy oparte na CHOP; 2001-obecnie – schemat CHOP-R). Począwszy od stycznia 1998 roku, rutynowo rekomendowano radioterapię po chemioterapii, przed tym okresem radioterapia wykonywana była w zależności od stadium choroby i indywidualnych cech pacjenta. Wszyscy pacjenci leczeni od 1 marca 2001 roku otrzymywali terapię R-CHOP. Mediana czasu obserwacji wyniosła około 9 lat. W czasie okresu obserwacji utacono 9 osób. Charakterystyka pacjentów znajduje się w załączniku IV.

Schematy leczenia prezentowały się następująco: CHOP (łącznie schematy CHOP, ACOP12 i ECV) – 67 pacjentów, MACOPB/VACOPB – 47 pacjentów, CHOP-R – 19 pacjentów, schamty bazujące na antracyklinach dla starszych pacjentów (brak dokładnego opisu) – 6 pacjentów, 2 pacjentów nie otrzymało terapii. Analizę wpływu poszczególnych schematów chemioterapii przeprowadzono dla pacjentów poniżej 65 r.ż., ze względu na ograniczenie stosowania schematów MACOPB/VACOPB. Jeden pacjent w wieku 69 lat był w bardzo dobrym stanie zdrowia i został zakwalifikowany do leczenia. Wyniki analizy wpływu poszczególnych schamtów leczenia na 5-letnie przeżycie całkowite przedstawia tabela poniżej.

Tab. 23. 5-letni OS dla poszczególnych schamtów leczenia.

Schemat leczenia (ilość pacjentów)	MACOPB/VACOPB (n=47)	CHOP (n=63)	CHOP-R (n=19)
5-cio letni OS	87%	71%	82%

Porównania w parach z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera wykazują jedynie istotne statystycznie różnice między schematem MACOPB/VACOPB a CHOP ($p=0.016$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w 5-letnim OS pomiędzy schematami CHOP i CHOP-R, jak również pomiędzy CHOP-R i MACOPB/VACOPB.

Źródło: 5

Novoselac 2007

Publikacja opisuje wyniki analizy retrospektywnej pacjentów ze zdiagnozowanym PMBCL leczonych w okresie od stycznia 2000 do grudnia 2003 roku. Do badania włączono 10 pacjentów z PMBCL, mediana wieku wynosiła 30 lat (zakres 22-56 lat). Dokładną charakterystykę oraz schamtay leczenia poszczególnych pacjentów przedstawia tabela poniżej. Wszyscy pacjenci otrzymali terapię CHOP (4-6 cykli) w połączeniu z rytuksymabem, dwóch pacjentów otrzymało jedynie 2 i 3 cykle CHOP przed wdrożeniem rytuksymabu. Trzech pacjentów otrzymało terapię podtrzymującą rytuksymabem (jeden pacjent otrzymał 4 tygodniowe wlewy po 6 miesiącach, drugi pacjent otrzymał 4 tygodniowe wlewy po 3 oraz 6 miesiącach, trzeci pacjent otrzymywał 4 tygodniowe wlewy co 6 miesięcy – nie podano przez jak długi okres). Pięciu pacjentów poddanych było radioterapii. Charakterystyka pacjentów, schamty i wyniki leczenia dla poszczególnych pacjentów są przedstawione w tabeli poniżej.

Tab. 24. Charakterystyka pacjentów, schamty i wyniki leczenia dla poszczególnych pacjentów.

Pacjent	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Wiek	31	36	22	29	45	34	27	56	26	25
Stadium	II	III	I	I	III	IB	I	I	IB	I
Zmiana masywna	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
B-symptomy	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE
IPI	1	3	1	1	3	1	1	1	2	1
Schemat leczenia	R-CHOP x6	R-CHOP x6	R-CHOP x6 (MR)	R-CHOP x6	R-CHOP x6	R-CHOP x4 (RT)	CHOP x4 + R x4 (MR)	R-CHOP x6	CHOP x2 + R-CHOP x4 (MR)	R-CHOP x6
RT	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
CR	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
Follow-up (miesiące)	19	25	13	14	51	14	15	17	10	22

IPI – ang. *International Prognostic Index*; **RT** – radioterapia; **CR** – ang. *Complete Remission*; **R** – rituximab; **MR** – rezonans magnetyczny.

Siedmiu pacjentów (70%) osiągnęło CR po zakończeniu terapii R-CHOP, dodatkowo 2 pacjentów (20%), którzy osiągnęli PR po zakończeniu terapii R-CHOP, osiągnęło CR po zakończeniu radioterapii. Jeden pacjent po zakończeniu chemio- i radioterapii nadal wykazywał oznaki choroby i został skierowany do przeszczepu komórek macierzystych. Badanie wykonane w 22 miesiące po zakończeniu terapii wykazało, że pacjent pozostawał w stanie CR. Mediana czasu obserwacji wyniosła 20 miesięcy (zakres 13-54 – z publikacji, choć wg tabeli z charakterystyką pacjentów zakres mieści się między 10 a 51 miesiące)

Źródło: **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

6.1.4.2. Bezpieczeństwo

Badania pierwotne:

Publikacja **Rieger 2010, Savage 2009** oraz **Novoselac 2007** nie przedstawiają informacji odnośnie bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu.

Źródło: 4, 5, 6

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: 7

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: 8

Mohrbacher A. 2005

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

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

Źródło: 9

Aksoy S., et al. 2009

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

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

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

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

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

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

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

Źródło: 10

Inne informacje:

Informacje z Charakterystyki Produktu Lecniczego

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

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

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

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

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

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

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

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf - dostęp w czerwcu 2012r.

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 uwagę 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:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 – dostęp w czerwcu 2012r.

Komunikaty Bezpieczeństwa:

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

- **Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML):** w 2008 r. agencje rejestracyjne poszczególnych państw członkowskich poinformowały o przypadkach rozpoznania PML u pacjentów stosujących MabTherę (powstałej w wyniku reaktywacji wirusa JC występującego u większości populacji w postaci utajonej). Podmiot odpowiedzialny zidentyfikował w swojej bazie łącznie 76 przypadków, przy czym w 5 lek był podawany z powodu chorób autoimmunologicznych (w tym jeden dotyczył RZS), a w prawie 70 przypadkach – we wskazaniach onkologicznych. ChPL MabThery została odpowiednio zmieniona (PML została wpisana jako bardzo rzadkie działanie niepożądane). O przypadkach występowania PML u pacjentów stosujących rytuksymab w innych niż RZS wskazaniach donosiła FDA już w 2006 roku.

- **Reakcje na wlew u chorych na RZS prowadzące do zgonów:** w 2011 r. poinformowano o 4 przypadkach zgonów po podaniu MabThery, przy czym u 2 pacjentów w wywiadzie stwierdzono zaburzenia kardiologiczne. Zalecono premedykację farmakologiczną pacjentów przed podaniem leku oraz ściśle monitorowanie osób z obciążeniami kardiologicznymi i oddechowymi w kierunku reakcji na wlew. Podjęto decyzje o aktualizacji ChPL w oparciu o powyższe informacje.

Źródło: <http://urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp>

6.2. Analiza ekonomiczna i analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

Na podstawie danych liczbowych udostępnionych przez DGL NFZ można stwierdzić, iż w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów na leczenie **258** pacjentów zakwalifikowanych do kodu C85 wydatkowano w 2009 r. **4 990 050 PLN**, **396** pacjentów w roku 2010 – **7 732 594 PLN**, a **418** pacjentów w roku 2011 – **8 491 193 PLN**.

Bazując na dostępnych danych można założyć, że **rocznie** w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów średnio **357 pacjentów z rozpoznaniem C85** było leczonych rytuksymabem, a średnia wartość świadczeń wyniosła **7 071 279 PLN**. Zatem można przypuszczać, że usunięcie świadczenia **leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu C85 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)** z w/w wykazu świadczeń gwarantowanych przyniesie **roczne oszczędność w wysokości ok. 7,1 PLN dla budżetu płatnika**.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tab. 25. Przesłanki za i przeciw finansowaniu rytuksymabu w analizowanym wskazaniu

	Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych
<p>[REDAKTOWANE]</p> <p>(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)</p>	<p>Rytuksymab jest pierwszym lekiem od bardzo wielu lat, którego wprowadzenie dokonało rewolucji w leczeniu chłoniaków z komórek B, powodując znaczące wydłużenie przeżycia. Inne leki od czasu wprowadzenia skojarzenia CHOP w 1974 roku zwiększały częstość remisji, ale nie wpływały na przeżycie. Poza tym jest to lek o stosunkowo niewielkiej toksyczności i o innym profilu tej toksyczności niż leki cytostatyczne.</p>	<p>Nie znam powodów do stosowania tego leku w C84 – obwodowy i skórny chłoniak z komórek T. Lek u tych chorych bywa użyteczny tylko podczas zwalczania wtórnych powikłań autoimmunizacyjnych, a z jego dostępnością w chorobach autoimmunizacyjnych jest bardzo duży problem.</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p> <p>(w odniesieniu do wszystkich chłoniaków nieziarniczych i wszystkich etapów ich leczenia)*</p>	<ul style="list-style-type: none"> - dodanie rytuksymabu do programów leczenia systemowego spowodowało poprawę wszystkich parametrów skuteczności leczenia (zwiększenie częstości odpowiedzi, spadek częstości progresji w trakcie leczenia, wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji, wydłużenie czasu trwania remisji, wydłużenie czasu do następnego leczenia, wydłużenie czasu przeżycia całkowitego) w licznych badaniach randomizowanych III fazy i potwierdzone w wyniku przeprowadzonych metaanaliz w przypadkach chłoniaków grudkowych, rozlanych z dużych komórek B i innych chłoniaków z komórek B (CD20+), w tym także przewlekłej białaczki limfocytowej/chłoniaka z małych limfocytów B, - powszechne wdrożenie immunochemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu do leczenia chłoniaków B-komórkowych na świecie spowodowało spadek śmiertelności z powodu chłoniaków i wydłużenie przeżycia 5-letniego dające się wykazać w epidemiologicznych badaniach populacyjnych i rejestrowych, - korzyści terapeutyczne wynikające z dodania rytuksymabu do leczenia systemowego chłoniaków zostały osiągnięte bez istotnego klinicznie lub znamiennego statystycznie wzrostu powikłań leczenia w skali populacyjnej. 	<p>Nie ma takich argumentów z punktu widzenia wiedzy medycznej.</p>
<p>[REDAKTOWANE]</p>	<p>Wskazania w rozpoznaniu chłoniak rozlany z dużych komórek B są niepodważalne. Należy je jednak uaktualnić, zezwalając na dołączenie rituximabu do leczenia II rzutu, przed planowanym ASCT. W erze rituximabu, do wznowy/oporności na leczenie I rzutu dochodzi znacznie rzadziej niż 10 lat temu, choć niestety rokowanie w tej grupie jest gorsze. Ewentualna kwalifikacja do ASCT dotyczyłaby nie więcej niż 10-15% ze wszystkich chorych, stąd ekonomiczny koszt takiej decyzji jest stosunkowo niewielki. Uzasadnieniem powyższych wytycznych są wyniki przeprowadzonych badań, w których uzyskano istotnie lepsze wskaźniki oceniane w badaniach: ORR, CR/PR, PFS, OS, EFS, TTF. Stosowanie rituximabu potwierdzają wskazania rejestracyjne oraz rekomendacje takich organizacji jak np. ESMO i NCCI. Dodatkowo</p>	<p>Nie dotyczy</p>

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

* ekspert zadeklarował konflikt interesów

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie **usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji** w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego **leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)** na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych otrzymano pismem dnia 05.01.2010. W toku dalszej korespondencji z MZ ustalono, że posiedzenie Rady Przejrzystości, na którym ma być wydana opinia dotycząca leczenia rytuksymabem chorych na chłoniaka nieziarniczego zakwalifikowanego do kodu ICD-10 C85 – inne i nieokreślone typy chłoniaków nieziarniczych, odbędzie się do końca czerwca 2012 roku.

Rytuksymab w leczeniu pacjentów zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85 stanowi świadczenie gwarantowane – znajduje się w **katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii** na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U.09.140.1143 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

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

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

Chłoniaki nieziarnicze zakwalifikowane do kodu C85 – inne i nieokreślone typy chłoniaków nieziarniczych. Jest to kod zawierający kilka niespecyficznych podkodów, do których powinni być klasyfikowani pacjenci, u których występują trudności w diagnostyce różnicowej chłoniaka nieziarniczego. Na uwagę zwraca fakt pewnej rozbieżności między polską edycją ICD-10 a edycją WHO. W edycji WHO brak jest kodu C85.0: mięsak limfatyczny, natomiast w edycji polskiej brak jest kodu C85.2: Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma (chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych komórek linii B – ang. PMBCL).

W odniesieniu do chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu C85, wg danych Krajowego Rejestru Nowotworów w latach od 1999 do 2009 (stan na maj 2012 r.), rocznie stwierdzano od ok. 1100 do 700 zachorowań (tendencja spadkowa w kolejnych latach) oraz od ok. 700, poprzez ok. 900, do ok. 800 zgonów w kolejnych latach.

Analiza kliniczna:

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zgodnej z klasyfikacją WHO oraz dodatkowo dla rozpoznania mięsaka limfatycznego, które występuje jedynie w polskiej klasyfikacji Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w bazach Pubmed, Embase, oraz The Cochrane Library odnaleziono **jedno badanie porównawcze III fazy – RCT** oraz dwie analizy retrospektywne. Wszystkie badania odnosiły się pacjentów z PMBCL (ang. *Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma*).

Przy ocenie włączonych do analizy badań należy jednak zwrócić uwagę na pewne ich ograniczenia: w analizie *Novoselac 2007* włączono do badania bardzo małą liczną populację – 10 pacjentów, dodatkowo nie podano kryteriów wykluczenia z badania, schematy leczenia nie były identyczne dla wszystkich pacjentów, nie wiadomo też, czy analiza dotyczy pacjentów nieleczonych, czy po przebytych wcześniejszych terapiach; w analizie *Savage 2006* jedynie 19 leczonych było schematem z wykorzystaniem rytuksymabu, dodatkowo część pacjentów poddawanych było radioterapii po zakończeniu chemioterapii, co mogło mieć wpływ na wyniki leczenia, publikacja nie podaje dokładnie schematów leczenia oraz dawkowania; w RCT III fazy **Rieger 2010: brak informacji na temat zaślepienia badania**, stosunkowo niewielka populacja włączona do badania – 87 osób, krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu – niecałe 3 lata (mediana), brak szczegółów odnośnie kryteriów wykluczenia, dawkowania chemioterapeutyków i rytuksymabu oraz schamtu obserwacji, odpowiedź na leczenie oceniana jako proporcja pacjentów z daną odpowiedzią ze wszystkich pacjentów, których można było ocenić, a nie wszystkich pacjentów zrandomizowanych do badania, nie była to zatem analiza ITT zgodna z definicją Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, nie podano także powodów, dla których uznawani byli jako ‘nieoceniaelni’; wszystkie włączone do analizy publikacje nie podają żadnych informacji odnośnie bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu

Skuteczność

Poniższe tabele prezentują wyniki przedstawione w publikacji opisującej jedyne odnalezione RCT III fazy - **Rieger 2010** ocenione na 1 w 5-stopniowej skali Jadad. Włączono 87 pacjentów z PMBCL w wieku od 18 do 60 lat. Pacjenci włączani byli losowo do grupy otrzymującej chemioterapię (schamt bazujący na CHOP – CHOP-21, CHOEP-21, MACOP-B oraz PMitCEBO) lub do grupy z chemioterapią wzbogaconą rytuksymabem. IFRT stosowana była w miejscach pierwotnych zmian masywnych, radioterapia dla zmian pozawęzłowych stosowana była po konsultacji z lekarzem. Pacjenci wykazywali **wcześnie nielezonego** agresywnego chłoniaka z komórek B z brakiem lub jednym czynnikiem ryzyka według dostosowanej do wieku skali IPI, w stadium II-IV lub I ze zmianą masywną.

Pacjenci podzieleni zostali na dwie grupy: CHOP oraz CHOP-R, po odbytej chemio (immuno) terapii, część z nich przeszła następnie IFRT i/lub radioterapię. Wyniki leczenia przedstawiają tabele poniżej.

Tab. 27. Odpowiedź na leczenie w badaniu MInT (Rieger 2010) przed radioterapią.

	CHOP N=43	CHOP – R N=44
CR/CRu	14 (32,6%)	23 (52,3%)
PR	17 (39,5%)	14 (31,8%)
NC	2 (4,7%)	4 (9,1%)
PD	7 (16,3%)	0
Śmierć	0	1 (2,3%)
Brak danych	3 (7%)	2 (4,5%)

Tab. 28. Odpowiedź na leczenie po zakończeniu radioterapii.

	CHOP (%) [95% CI] N=37	CHOP-R (%) [95% CI] N=40	Wszyscy (%) [95% CI] N=77	Wartość p
CR/CRu	20 (54,1%) [38,0 – 70,1]	32 (80%) [67,6 – 92,4]	52 (67,5%) [57,1 – 78,0]	0.015
PR	7 (18,9%) [6,3 – 31,5]	4 (10%) [0,7 – 19,3]	11 (14,3%) [6,5 – 22,1]	b/d
NC	1 (2,7%) [0,0 – 7,9]	2 (5%) [0,0 – 11,8]	3 (3,9%) [0,0 – 8,2%]	b/d
PD	9 (24,3%) [10,5 – 38,2]	1 (2,5%) [0,0 – 7,3]	10 (13%) [5,5 – 20,5]	0.006
Śmierć	0	1 (2,5%)	1 (1,3%)	b/d

Mediana czasu obserwacji wyniosła 34 miesiące. Jedynie 3 pacjentów z PMBCL wykazało wznowę choroby po osiągnięciu CR/CRu. Tabele poniżej przedstawia wartości 3-letniego EFS.

Tab. 29. 3-letni EFS oraz 3-letni OS dla chorych na PMBCL wg badania MInT.

	CHOP – R	CHOP	Wartość p
3- letni EFS	78% [95% CI 61%-88%]	52% [95% CI 35%-66%]	0,012
HR	0,3 [95% CI 0,1-0,8]		0,009
3-letni OS	88,5% [95% CI 71%-96%]	78,2% [95% CI 61%-88%]	0,16
HR	0,5 [95% CI 0,1-1,6]		0,219

Wyniki analizy wpływu poszczególnych schamtów leczenia na 5-letnie przeżycie całkowite uzyskane w analizie retrospektywnej z publikacji *Savage 2009* przedstawia tabela poniżej.

Tab. 30. 5-letni OS dla poszczególnych schamtów leczenia.

Schemat leczenia (ilość pacjentów)	MACOPB/VACOPB (n=47)	CHOP (n=63)	CHOP-R (n=19)
5-cio letni OS	87%	71%	82%

Jednak porównania w parach z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera wykazują jedynie istotne statystycznie różnice między schematem MACOPB/VACOPB a CHOP (p=0.016). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w 5-letnim OS pomiędzy schematami CHOP i CHOP-R, jak również pomiędzy CHOP-R i MACOPB/VACOPB.

Analiza retrospektywna opublikowana przez *Novoselaca w 2007* uwzględniła jedynie 10 pacjentów z PMBCL. Siedmiu pacjentów (70%) osiągnęło CR po zakończeniu terapii R-CHOP, dodatkowo 2 pacjentów (20%), którzy osiągnęli PR po zakończeniu terapii R-CHOP, osiągnęło CR po zakończeniu radioterapii. Jeden pacjent po zakończeniu chemio- i radioterapii nadal wykazywał oznaki choroby i został skierowany do przeszczepu komórek macierzystych. Badanie wykonane w 22 miesiące po zakończeniu terapii wykazało, że pacjent pozostawał w stanie CR. Mediana czasu obserwacji wyniosła 20 miesięcy (zakres 13-54).

Bezpieczeństwo

Autorzy włączonych do analizy publikacji nie przedstawiają żadnych danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu.

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 MabThera 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 danych liczbowych udostępnionych przez DGL NFZ można stwierdzić, iż w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów na leczenie **258** pacjentów zakwalifikowanych do kodu C85 wydatkowano w 2009 r. **4 990 050 PLN**, **396** pacjentów w roku 2010 – **7 732 594 PLN**, a **418** pacjentów w roku 2011 – **8 491 193 PLN**.

Bazując na dostępnych danych można założyć, że **rocznie** w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów średnio **357** pacjentów z **rozpoznanem C85** było leczonych rytuksymabem, a średnia wartość świadczeń wyniosła **7 071 279 PLN**. Zatem można przypuszczać, że usunięcie świadczenia **leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu C85 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)** z w/w wykazu świadczeń gwarantowanych przyniesie **roczne oszczędność w wysokości ok. 7,1 PLN dla budżetu płatnika**.

8. Piśmiennictwo

1. Krzakowski M., Herman K., Jassem J. i in., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r. część II. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2009.
2. Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
3. Provan D., Singer C R J, Baglin T, Lilleyman J. red. naukowy tłumaczenia Hołowiecki J. Hematologia kliniczna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008
4. Rieger,M., Osterborg,A., Pettengell,R., White,D., Gill,D., Walewski,J., Kuhnt,E., Loeffler,M., Pfreundschuh,M., and Ho,A.D. (2011): Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann.Oncol.*, 22:664-670.
5. Savage,K.J.A. (2006): Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: The British Columbia experience. *Annals of Oncology*, 17:123-130.
6. Novoselac,A.V.K. (2007): Primary mediastinal large B-cell lymphoma: A retrospective analysis of rituximab and CHOP chemotherapy. *Community Oncology*, 4:673-677.
7. 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.
8. Kimby E., 2005,Tolerability and safety of rituximab (MabThera[®]). *Onkologia w Praktyce Klinicznej*; 2(3):127-144.
9. Mohrbacher A. B cell non-Hodgkin's lymphoma: rituximab safety data. *Arthritis Research & Therapy*. 2005; 7 (Suppl. 3): S19-S25.
10. Aksoy S., Dizdar O., Hayran M., Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: A systematic review and meta-analysis, *Leukemia and Lymphoma* 2009, 50 (3): 357-365.

9. Załączniki

I. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych

PubMed_ Rytuxymab_ICD-85_30.05.2012

Search	Query	Items found
#58	Search (#57) AND #52	112
#57	Search (((#53) OR #54) OR #55) OR #56	9270
#56	Search ((IDEC-C2B8[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract]) OR IDECC2B8[Title/Abstract]	53
#55	Search Mabthera*[Title/Abstract]	118
#54	Search rituximab*[Title/Abstract]	8002
#53	Search "rituximab" [Supplementary Concept]	6368
#52	Search ((#51) OR #50) OR #42	1728
#51	Search ((#38) AND #44) AND #49	45
#50	Search ((#43) AND #44) AND #49	883
#49	Search ((#46) OR #47) OR #48	328663
#48	Search Lymph*	207145
#47	Search "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]	76482
#46	Search "Lymphoma"[Mesh]	136141
#44	Search (non-Hodgkin[Title/Abstract]) OR non Hodgkin[Title/Abstract]	7815
#43	Search specifi*	2299024
#42	Search (#41) AND #36	825
#41	Search (#38) OR #40	49745
#40	Search Mediasti*[Title/Abstract]	38064
#38	Search Unspecifi*[Title/Abstract]	11728
#36	Search (#34) OR #35	39951
#35	Search (Lymph*[Title/Abstract]) AND B-Cell[Title/Abstract]	5566
#34	Search "Lymphoma, B-Cell"[Mesh]	35768

EmBase_ Rytuxymab_ICD-85_30.05.2012

	Searches	Results
1	exp rituximab/	27075
2	"rituxim*".ti,ab,kw.	12844
3	"Mabther*".ti,ab,kw.	203
4	IDEC-C2B8.ti,ab,kw.	63
5	IDEC C2B8.ti,ab,kw.	63
6	IDECC2B8.ti,ab,kw.	1
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	27916
8	exp B cell lymphoma/	20243
9	"Lymph*".ti,ab,kw.	598521
10	B cell.ti,ab,kw.	76885
11	9 and 10	51521
12	8 or 11	58131
13	"Unspecifi*".ti,ab,kw.	12248
14	"Mediasti*".ti,ab,kw.	35201
15	13 or 14	47381
16	12 and 15	1131
17	"specifi*".ti,ab,kw.	1953067
18	non-Hodgkin.ti,ab,kw.	10074
19	exp nonhodgkin lymphoma/	88149
20	exp lymphoma/	140113
21	"Lymph*".ti,ab,kw.	598521
22	19 or 20 or 21	635259
23	nonHodgkin.ti,ab,kw.	63
24	18 or 23	10115
25	17 and 22 and 24	1557
26	13 and 22 and 24	72
27	16 or 25 or 26	2704
28	7 and 27	339

Cochrane_ Rytuxymab_ICD-85_30.05.2012

ID	Search	Hits
#1	(rituxim*):ti,ab,kw or (mabthe*):ti,ab,kw	623
#2	MeSH descriptor Lymphoma explode all trees	1969
#3	MeSH descriptor Lymphoma, B-Cell explode all trees	290
#4	(Lymph*):ti,ab,kw	18787
#5	(b cell):ti,ab,kw or (b-cell):ti,ab,kw or (bcell):ti,ab,kw	6704
#6	(#2 OR #4)	19046
#7	(#5 AND #6)	2356
#8	(#3 OR #7)	2393
#9	(Unspecifi*):ti,ab,kw or (Mediasti*):ti,ab,kw	1534
#10	(#8 AND #9)	49
#11	(non-Hodgkin):ti,ab kw or (non Hodgkin):ti,ab,kw or (nonHodgkin):ti,ab,kw	1808
#12	(specifi*):ti,ab,kw	44033
#13	(#6 AND #11 AND #12)	81
#14	(#9 AND #11 AND #12)	2
#15	(#10 OR #13 OR #14)	129

EmBase_Rytuxymab_Miesak_11.06.2012

Searches	Results
1 exp lymphangiosarcoma/	199
2 "Lymphangiosarco*".ti,ab,kw.	139
3 "Lymphangioendothel*".ti,ab,kw.	48
4 1 or 2 or 3	263
5 exp rituximab/	27273
6 "rituxim*".ti,ab,kw.	12983
7 "Mabther*".ti,ab,kw.	204
8 IDEC-C2B8.ti,ab,kw.	63
9 IDEC C2B8.ti,ab,kw.	63
10 IDECC2B8.ti,ab,kw.	1

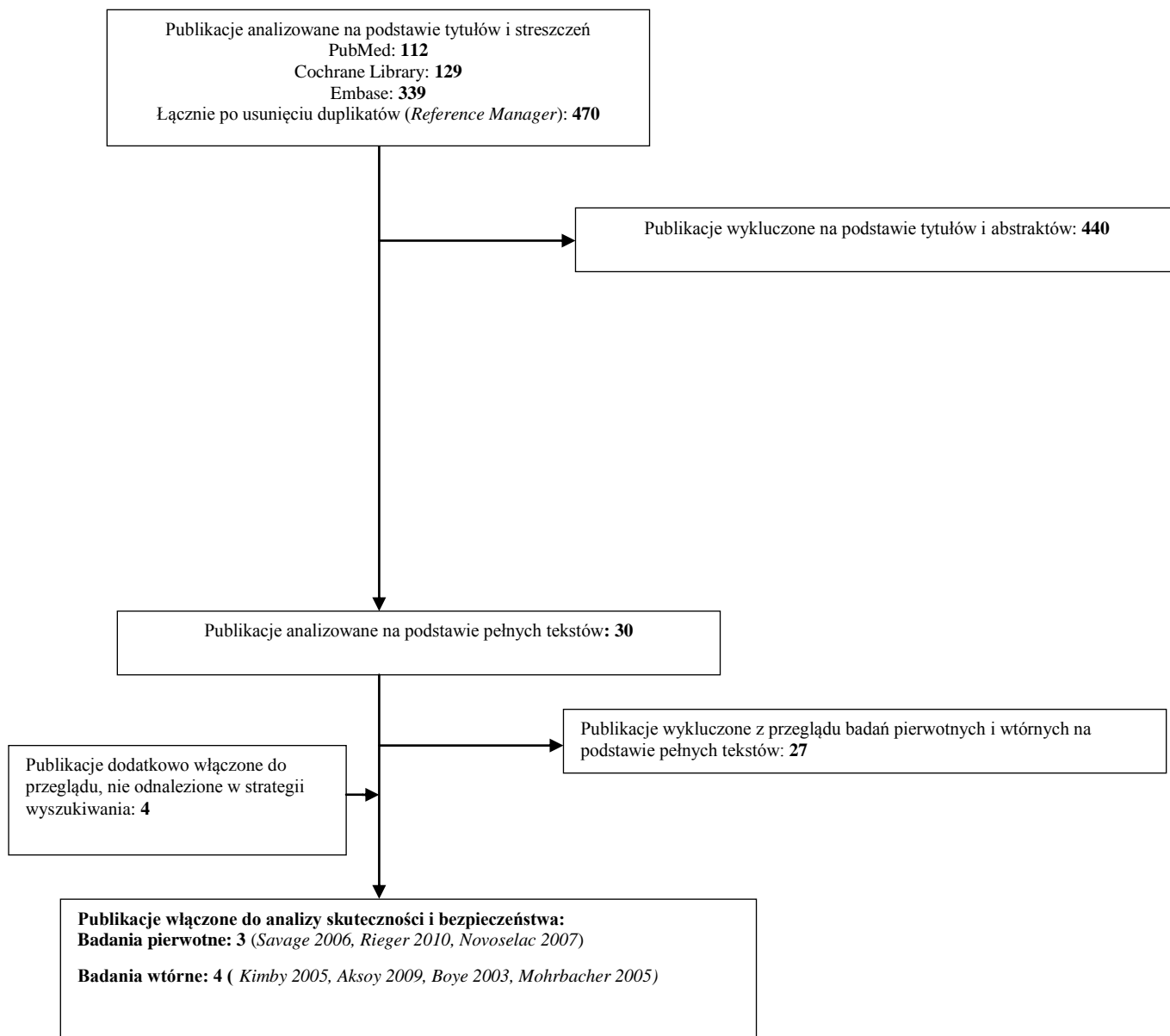
11 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	28125
12 4 and 11	0

PubMed_Rytuxymab_Miesak_11.06.2012

Search	Query	Items found
#16	Search (#15) AND #10	0
#15	Search (((#11) OR #12) OR #13) OR #14	9316
#14	Search ((IDEC-C2B8[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract]) OR IDECC2B8[Title/Abstract]	53
#13	Search Mabthera*[Title/Abstract]	118
#12	Search rituximab*[Title/Abstract]	8042
#11	Search "rituximab" [Supplementary Concept]	6386
#10	Search ((#6) OR #7) OR #9	458
#9	Search Lymphangioendothel*[Title/Abstract]	63
#7	Search Lymphangiosarco*[Title/Abstract]	244
#6	Search "Lymphangiosarcoma"[Mesh]	348

II. Strategia QUOROM

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



III. Weryfikacja pełnotekstowa

Publikacje wykluczone na podstawie weryfikacji pełnotekstowej:

Publikacja	Powody wykluczenia
Johnson 2008	Artykuł poglądowy, zawiera ogóle informacje na temat diagnostyki i postępowania terapeutycznego
Maeda 2011	Abstrakt, niewłaściwa terapia
Witzens-Harig 2009	Abstrakt, niespójna populacja, brak wyników w podgrupach (poster)
Martelli 2006	Abstrakt, niespójna populacja, brak wyników w podgrupach
Purroy 2009	Abstrakt, niespójna populacja, brak wyników w podgrupach, głównie bezpieczeństwo
Savage 2006(2)	Artykuł poglądowy, zawiera ogóle informacje na temat diagnostyki i postępowania terapeutycznego
Falorio 2009	Abstrakt, niewłaściwa terapia
Falorio 2010	Abstrakt, niewłaściwa terapia
Mazza 2009	Abstrakt, niewłaściwa terapia
Fedorova 2009	Abstrakt, niespójna populacja, brak wyników w podgrupach (jedynie EFS podany dla podgrup rozpoznaj)
Guibelalde 2009	Abstrakt, zawiera ogóle informacje na temat diagnostyki i postępowania terapeutycznego
Tai 2010	Abstrakt konferencyjny, CHOP vs R-CHOP, 40 pacjentów z Azji
Vassilakopoulos 2012	Abstrakt konferencyjny, CHOP vs R-CHOP
Dunleavy 2009	Abstrakt konferencyjny, DA-EPOCH-R vs DA-EPOCH

Publikacje włączone na podstawie weryfikacji pełnotekstowej:

1. Rieger 2010 – RCT III fazy
2. Savage 2006 – badanie retrospektywne
3. Novoselac 2007 – badanie retrospektywne

IV. Charakterystyka pacjentów

Rieger 2010

	Ilość pacjentów (%)
Ilość	87
Mediana wieku	36 (zakres 19-59)
Kobiety	51 (59%)
Mężczyźni	36 (41%)
Zmiany masywne	74 (85%)
B-symptomy	27 (31%)
Zmiany pozwęzłowe >1	3 (3,4%)
Status ECOG >1	3 (3,4%)
Stadium Ann Arbor I/II	80 (92%)
Zajęcie szpiku	2 (2,3%)
IPI = 0	22 (25%)
IPI = 1	65 (75%)

ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; **IPI** – ang. *International Prognostic Index*

Savage 2006

	Ilość pacjentów (%)
Wszyscy	153
Płeć (kobiety mężczyźni)	67:86
Mediana wieku	37
Zmiana masywna (≥ 10 cm)	114 (75%)
B-symptomy	72 (47%)
Stadium Ann Arbor I/II	113 (74%)
aaIPI:	
0	18
1	73
2	41
3	18
Mediana czasu obserwacji	9 lat

aaIPI – ang. *age-adjusted International Prognostic Index*

V. Skala Jadad – badanie MInT

Autor: M. Rieger, et al.	Tytuł: „Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with Or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study”	Czasopismo: Annals of Oncology	Data: Zaakceptowano 25.06.2010
Ocena wg skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?	TAK	1	Oceniana publikacja jest analizą w podgrupach wyników otrzymanych w badaniu „Mabthera International Trial Group study”, analityk nie miał dostępu do publikacji opisującej szczegółowo całe badanie, którą autorzy przywołują w kilku miejscach.
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	NIE	0	
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	NIE	0	
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?	NIE	0	
Czy podać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?	NIE	0	
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	NIE	0	
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	NIE	0	
Suma:		1	