



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu
leku MabThera (rytuksymab)
w podaniu podskórnym
w ramach programu lekowego:
„RYTUKSYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki
nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-25/2014

Data ukończenia: 23 października 2014 r.

Wykaz skrótów

ADR – (ang. – *Adverse Drug Reaction*) działania niepożądane z badań obserwacyjnych

AE – Analiza Ekonomiczna

AEs – (ang. – *Adverse Event*) zdarzenie niepożądane

Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AKL – Analiza Kliniczna

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego

ASCT – (ang. – *Autologous Stem Cell Transplantation*) autologiczny przeszczep komórek macierzystych, termin zamiennie stosowany z HDC/ASCT

AW – analiza wnioskodawcy

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

B – schemat chemioterapii: bendamustyna

BAC – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

Bd. – brak danych

BIA – (ang. *Budget Impact Analysis*) analiza wpływu na budżet

BNLI – (ang. – *British National Lymphoma Investigation*) Brytyjska Grupa Badawcza Chłoniaków

BSA – (ang. *Body Surface Area*) powierzchnia ciała

CHB – cena hurtowa brutto

CHOP – schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

CR – (ang. – *Complete Response*) całkowita odpowiedź na leczenie

CRD – (ang. – *Center for Reviews and Dissemination*) Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych

CRu – (ang. – *Complete Response Unconfirmed*) całkowita odpowiedź na leczenie niepotwierdzona

CS – (ang. – *Clinical Stage*) stopień w skali klasyfikacji Ann Arbor

CVP – schemat chemioterapii: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon

CZN – cena zbytu netto

DLBCL – (ang. – *Diffuse B-cell lymphoma*) chłoniak rozlany z dużych komórek B

ECOG – (ang. – *Eastern Cooperative Oncology Group*) skala, pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową

EFS – (ang. – *Event-Free Survival*) przeżycie wolne od zdarzeń

EMA – (ang. – *European Medicines Agency*) Europejska Agencja ds. Leków

ESMO – (ang. – *European Society for Medical Oncology*) Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej

FC – schemat chemioterapii: fludarabina, cyklofosfamid

FCM – schemat chemioterapii: fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron

FDA – (ang. – *Food and Drug Administration*) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

FISH – (ang. – *Fluorescent in Situ Hybridization*) fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*

FL – (ang. – *Follicular Lymphoma*) chłoniak grudkowy (syn. guzkowy; ICD-10 C82)

GELF – (fr. – *Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires*) francuska organizacja zajmująca się badaniami nad chłoniakiem grudkowym

GRADE – (ang. – *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

GUS – Główny Urząd Statystyczny

HACA – (ang. – *Human Anti-Chimeric Antibodies*) ludzkie przeciwciała przeciwchimeryczne

HAHA – (ang. – *Human Anti-Human Antibodies*) ludzkie przeciwciała przeciwludzkie

HAS – (fran. – *Haute Autorite de Sante*) Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych

HDC – (ang. – *High Dose Chemotherapy*) leczenie wysokimi dawkami chemioterapii

HPF – (ang. – *High Powered Field*) pole w dużym powiększeniu x400

HR – (ang. – *Hazard Ratio*) hazard względny

HSCT – (ang. – *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych

<p>HTA – (ang. – <i>Health Technology Assessment</i>) ocena technologii medycznych</p> <p>ICD-10 – (ang. – <i>International Classification of system for surgical, diagnostic and therapeutic procedures</i>) Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych</p> <p>ICER – (ang. – <i>Incremental Cost-Effectivness Ratio</i>) inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności</p> <p>ICUR – (ang. – <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności</p> <p>IFRT – (ang. – <i>Involved-Field Radiation Therapy/Radiotherapy</i>) radioterapia techniką pól wydzielonych na okolice pierwotnie zajęte we wczesnych stopniach zaawansowania oraz na zmiany rezydualne lub pierwotnie dużej masy chorobowej w stopniach zaawansowanych</p> <p>INAHTA – (ang. – <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)</p> <p>INHL – (ang. – <i>Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i>) przewlekłe chłoniaki nieziarnicze</p> <p>IPI – (ang. – <i>International Prognostic Index</i>) międzynarodowy wskaźnik rokowniczy</p> <p>ISRCTN Register – (ang. – <i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Register</i>) Międzynarodowy Rejestr Badań RCT</p> <p>ISRT – (ang. – <i>Involved-Site Radiation Therapy</i>) radioterapia ISRT</p> <p>ITT – (ang. – <i>Intention to Treat</i>) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>MALT – (ang. – <i>Mucosa-Associated Lymphoid Tissue</i>) – pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej systemu MALT (z komórek B)</p> <p>MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>MZ – Ministerstwo Zdrowia</p> <p>n – liczba pacjentów w grupie / liczba pacjentów u których obserwowano dany punkt końcowy</p> <p>N – liczebność populacji / liczba pacjentów w badaniu</p> <p>NCCN – (ang. – <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)</p> <p>NETSCC, HTA – (ang. – <i>NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>)</p> <p>NHL – (ang. – <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>) chłoniaki nieziarnicze (syn. niehodgkinowskie)</p> <p>NICE – (ang. – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>NIHR – (ang. – <i>National Institute for Health Research</i>) Narodowy Instytut ds. Badań nad Zdrowiem</p> <p>NIHR-HSC – (ang. – <i>National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre</i>)</p> <p>NNH – (ang. – <i>NNT Number Needed to Treat</i>) liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego</p> <p>NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>NZF – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>OR – (ang. – <i>Overall Response</i>) odpowiedź na leczenie oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)</p> <p>ORR – (ang. – <i>Overall Response Rate</i>) odsetek odpowiedzi obiektywnych</p> <p>OS – (ang. – <i>Overall Survival</i>) przeżycie całkowite</p> <p>OUN – ośrodkowy układ nerwowy</p> <p>PBAC – (ang. – <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>) Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych</p> <p>PBL – przewlekła białaczka limfocytowa</p>

<p>PCR – (ang. – <i>Polymerase Chain Reaction</i>) reakcja łańcuchowa polimerazy</p> <p>PFS – (ang. – <i>Progression Free Survival</i>) przeżycie wolne od progresji choroby</p> <p>PICO – (ang. – Population, Intervention, Comparator, Outcome) schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne</p> <p>PLRG – Polska Grupa Badawcza Chłoniaków</p> <p>PML – (ang. – <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i>) postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa</p> <p>PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p> <p>QALY – (ang. – <i>Quality-Adjusted Life Years</i>) lata życia skorygowane o jakość</p> <p>RB – (ang. – <i>Relative Benefit</i>) korzyść względna dla pozytywnych punktów końcowych</p> <p>RCT – (ang. – <i>Randomized Clinical Trial</i>) randomizowane badanie kliniczne</p> <p>RIT – radioimmunoterapia</p> <p>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)</p> <p>RP/RK – Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna</p> <p>RR – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p> <p>RSS – (ang. – <i>Risk Sharing Scheme</i>) mechanizm podziału ryzyka</p> <p>RTX lub R – (ang. – <i>Rituximab</i>) Rytuksymab</p> <p>SIGN – (ang. – <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)</p> <p>SMC – (ang. – <i>Scottish Medicines Consortium</i>) Szkockie Konsorcjum Medyczne</p> <p>Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p>TTNLT – (ang. – <i>Time To Next Lymphoma Treatment</i>) czas do kolejnego leczenia chłoniaka</p> <p>TTP – (ang. – <i>Time to Progression</i>) czas do progresji choroby</p> <p>UCZ – urzędowa cena zbytu</p> <p>URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</p> <p>Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)</p> <p>Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.) w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p>Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej</p>

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Roche Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	12
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	14
2.4. Problem zdrowotny.....	14
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	24
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	24
2.5.2. Status rejestracyjny	25
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	26
3. Ocena analizy klinicznej	28
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	28
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	28
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	30
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	31
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	32
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	33
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	41
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	48
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	49
4. Ocena analizy ekonomicznej	50
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	50
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	50
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	56
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	57
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	57
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	58
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	58
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	60
5. Ocena analizy wpływu na budżet	62
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	70
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	70
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	74
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	75
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	76
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	76
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	76
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	77
9.1. Rekomendacje kliniczne	77
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	77
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	78
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	78
11. Opinie ekspertów.....	79
12. Kluczowe informacje i wnioski	80
13. Źródła.....	84
14. Załączniki	87

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

28.08.2014 r.,

MZ-PLA-460-21320-6/DJ/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, kod EAN: 5902768001099

Wnioskowane wskazanie: MabThera (rytuksymab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu lekowego: „RYTUKSYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Roche Polska Sp z o.o.
Ul. Domaniewska 39 B
02-672 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

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

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Roche Registration Limited

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

nie dotyczy

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, kod EAN: 5902768001099, w ramach programu lekowego „RYTUKSYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD-10: C82, C83)” wpłynął do AOTM dnia 28 sierpnia 2014 r., pismem znak: MZ-PLA-460-21320-6/DJ/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza problemu decyzyjnego „Rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B” [REDAKTOWANE] Pracownia HTA, Kraków, kwiecień 2014 r.;
- Analiza kliniczna „Rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B” [REDAKTOWANE], Pracownia HTA, Kraków, kwiecień 2014 r.;
- Analiza ekonomiczna „Rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B” [REDAKTOWANE] Pracownia HTA, Kraków, kwiecień 2014 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B” [REDAKTOWANE] Pracownia HTA, Kraków, kwiecień 2014 r.

Do dokumentacji, jako **program lekowy uzgodniony**, dołączono również projekt programu lekowego „RYTUKSYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”.

W związku z niespełnieniem przez przedstawione analizy wymagań minimalnych, dnia 18 września 2014 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych poinformowała Ministerstwo Zdrowia pismem znak AOTM-OT-4351-25(5)/AZa/2014 o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388).

Wnioskodawca udzielił wyjaśnień pismem z dnia 1 października 2014 r., przekazany przez Ministerstwo Zdrowia dnia 6 października 2014 r., pismem znak MZ-PLR-4610-277(2)/KWA/14.

Ostatecznie, zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Niezgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi (wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych)

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
w ramach analizy ekonomicznej	
<p>- wykonana została analiza minimalizacji kosztów, której warunkiem przeprowadzenia jest brak różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. W ramach uzasadnienia mającego dowodzić niezachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, wnioskodawca przyjmuje jednak, że analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzące wyższości rytuksymabu podawanego podskórnym (s.c.) nad rytuksymabem podawanym dożylnie (i.v.). Takie podejście jest niekonsekwentne. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);</p>	<p>Analiza kliniczna zawiera badanie randomizowane typu <i>non-inferiority</i> (badanie SABRINA), które po przeliczeniu zgodnie z hipotezą <i>superiority</i> wykazało wyższość technologii wnioskowanej (rytuksymab s.c.) nad refundowaną technologią opcjonalną (rytuksymab i.v.) w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego, tj. stężenia minimalnego C_{trough}. Jest to jednak surogatowy punkt końcowy dotyczący parametrów farmakokinetycznych, natomiast istotne klinicznie punkty końcowe takie jak ryzyko zgonu czy odpowiedź na leczenie wykazały brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi technologiami. Agencja podtrzymuje więc swoje stanowisko wyrażone w piśmie znak AOTM-OT-4351-25(5)/AZa/2014 informującym o niespełnieniu wymagań minimalnych.</p>
<p>- jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);</p>	<p>Ponieważ dla technologii ocenianej istnieje jeden refundowany komparator jest to jednocześnie technologia o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Tym samym cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero oszacowana w ramach analizy ekonomicznej po doliczeniu podatku VAT odpowiada urzędowej cenie zbytu, o której mowa w art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji.</p>
<p>- jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania technologii wnioskowanej do objęcia refundacją jest równy kosztowi technologii opcjonalnej już finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia);</p>	
w ramach analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
<p>- wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, natomiast analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia). Wnioskodawca, opierając się przede wszystkim na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego argumentuje, iż zasadne jest utworzenie odrębnej grupy limitowej dla rytuksymabu s.c. Aby jednak utworzenie odrębnej grupy limitowej było możliwe na podstawie art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji, droga podania leku musi w istotny sposób mieć wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Natomiast - jak pisze sam wnioskodawca - „Obie terapie (<i>rytuksymab s.c. oraz rytuksymab i.v.</i> – <i>przyp. analityka AOTM</i>) różnią się drogą podania leków, natomiast ich efektywność kliniczna jest taka sama.” Nie jest więc spełnione kryterium istotnego wpływu drogi podania leku na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.</p>	<p>Agencja podtrzymuje swoje stanowisko wyrażone w piśmie znak AOTM-OT-4351-25(5)/AZa/2014. Nie są spełnione kryteria utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej dla rytuksymabu s.c zgodnie z art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji. ponieważ inna droga podania leku nie ma istotnego wpływu na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.</p>

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTM]

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkty lecznicze MabThera (rytuksymab w podaniu dożylnym) we wnioskowanym wskazaniu stanowiły przedmiot obrad Rady Przejrzystości, jednak ocena dotyczyła stosowania rytuksymabu podawanego we wlewie dożylnym; obecny wniosek obejmuje zaś podanie w iniekcji podskórnej.

Szczegóły stanowisk oraz rekomendacji Agencji w tematach dotyczących wnioskowanej technologii, we wskazaniu wnioskowanym jak i innych wskazaniach, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące rytuksymabu

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Stanowisko Rady nr 120/2014 z dnia 22.04.2014 r.	Leczenie podtrzymujące chorych na FL, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w ramach istniejącej grupy limitowej. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Umiarkowanej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność kliniczną MabThera we wnioskowanym wskazaniu, chociaż w analizowanym horyzoncie czasowym, lek nie wpływa na przeżywalność całkowitą. Stosowanie leku jest rekomendowane przez krajowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują na akceptowalną efektywność kosztową leku. We wnioskowanych wskazaniach lek jest refundowany w krajach o porównywalnej zamożności.
Stanowisko Rady nr 48/2014 z dnia 10.02.2014 r.	Małopłytkowość wtórna	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych , realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D69.5. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii rytuksymabem w rozpoznaniu ICD-10 D69.5 (małopłytkowość wtórna). Nie odnaleziono wiarygodnych badań wysokiej jakości odnoszących się do skuteczności wskazanej terapii we wnioskowanym wskazaniu. Wyszukane rekomendacje kliniczne nie wskazywały rytuksymabu jako jednej z opcji terapeutycznych w małopłytkowości wtórnej.
Stanowisko Rady nr 299/2013 z dnia 28.10.2013 r.	Leczenie chłoniaków ziarniczych/Hodgkina	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię dot. stosowania preparatu leku MabThera (rytuksymab), EAN 5909990418824 oraz EAN 5909990418817, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu chłoniaków Hodgkina bogatych w limfocyty (ang. <i>Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma</i>), kod ICD-10: C81.0. <u>Zalecenia:</u> Chłoniak Hodgkina bogaty w limfocyty charakteryzuje silniejsza, niż w przypadku innych podtypów chłoniaka Hodgkina, ekspresja antygenu CD20. Rytuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się swoiście z antygenem CD20, co stanowić może przesłankę dla jego stosowania w przypadku chłoniaka Hodgkina bogatego w limfocyty. Doniesienia z piśmiennictwa mające głównie charakter badań pilotowych lub opisów serii przypadków potwierdzają, że zastosowanie rytuksymabu w omawianym wskazaniu wykazuje istotną skuteczność kliniczną i zadowalające bezpieczeństwo.
Stanowisko Rady nr 33/2012 z dnia 18.06.2012 r.	Leczenie chłoniaków nieziarniczych	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmianę poziomu lub sposobu finansowania świadczenia MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD-10 C85. <u>Uzasadnienie:</u> Do kodu C85 zalicza się inne i nieokreślone typy chłoniaków nieziarniczych. Badania dotyczące zastosowania w nich rytuksymabu są nieliczne, lecz dokumentują jego skuteczność kliniczną. Według zgodnej opinii ekspertów rytuksymab, jako lek o zasadniczym znaczeniu i 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.

<p>Stanowisko Rady nr 32/2012 z dnia 18.06.2012 r.</p>	<p>Leczenie chłoniaków nieziarniczych</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD-10 C84. Uzasadnienie: Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z antygenem CD20. W chłoniakach T/NK zaliczanych do kodu ICD-10 C84 ekspresja CD20 jest bardzo rzadka. Brak jest wiarygodnych badań klinicznych uzasadniających stosowanie rytuksymabu u chorych z chłoniakami T/NK.</p>
<p>Stanowisko Rady nr 27/2012 z dnia 28.05.2012 r.</p>	<p>Leczenie chłoniaków ziarniczych/ Hodgkina</p>	<p>Zalecenia: 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”. Uzasadnienie: Rada Przejrzystości rekomenduje zostawienie dotychczasowej możliwości stosowania leku w ramach świadczeń gwarantowanych realizowanych w zakresie programu chemioterapii niestandardowej. Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) jest przeciwciałem monoklonalnym, stosowanym od lat 14, z zarejestrowanymi wskazaniami do leczenia chłoniaków nieziarniczych (NHL), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL). Lek ten od 5-7 lat stosowany jest także w trybie <i>off-label</i> w leczeniu choroby Hodgkina. Z powodu małej liczby leczonych chorych kilka badań klinicznych III fazy ciągle trwa, ale przewiduje się ich zakończenie najpóźniej w okresie dwóch lat, co powinno ostatecznie rozwiązać terapeutyczny dylemat skuteczności i efektywności leku w chorobie Hodgkina. Rocznie w Polsce jest leczona bardzo niewielka, wybrana grupa chorych (najwyżej kilkunastu), a koszty refundacji kształtują się w granicach 1 miliona złotych rocznie. Zostawienie leku w ramach programu chemioterapii niestandardowej pozwoli na ewentualne leczenie wyselekcjonowanej i wąskiej grupy chorych, dla których z różnych przyczyn medycznych nie ma innej opcji terapeutycznej.</p>
<p>Stanowisko Rady nr 9/2012 z dnia 27.02.2012 r.</p>	<p>Leczenie chłoniaków nieziarniczych</p>	<p>Zalecenia: Rada uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (MabThera®)”</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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>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>Uzasadnienie: Lek nie ma udowodnionej skuteczności we wskazaniu: monoterapia 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. Lek jest skuteczny i kosztowo-efektywny w pozostałych z wyżej wymienionych wskazań.</p>
<p>Stanowisko Rady nr 110/2011 z dnia 19.12.2011 r.</p>	<p>Przewlekła białaczka limfocytowa</p>	<p>Zalecenia: Rada uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów. Uzasadnienie: Zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu przewlekłej białaczki limfoblastycznej wiąże się ze znamienym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Rytuksymab jest zalecany w wielu wytycznych i rekomendacjach klinicznych jako składnik terapii I oraz II linii przewlekłej białaczki limfocytowej. Jego stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych i z tego powodu powinien być podawany jedynie pod nadzorem specjalistów w placówkach, gdzie dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Jednak jest lekiem o udowodnionej skuteczności i dlatego powinien być finansowany w leczeniu I i II linii przewlekłej białaczki limfocytowej.</p>
<p>Stanowisko Rady nr 94/2011</p>	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów</p>	<p>Zalecenia: Rada uważa za zasadne utrzymanie finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (MabThera®)” pod warunkiem znaczącego</p>

z dnia 07.11.2011 r.		<p>obniżenia ceny.</p> <p>Uzasadnienie: Rytuksymab powinien być finansowany ze środków publicznych jako lek kolejnego rzutu, po niepowodzeniu kuracji lekami syntetycznymi (I linia) oraz lekami anty-TNF alfa (II linia). Zaletą rytuksymabu jest inny mechanizm działania, rozszerzający możliwości terapii u chorych, którzy nie odpowiadają na wcześniej zastosowane metody leczenia. Efektywność kliniczna rytuksymabu we wspomnianym wskazaniu jest porównywalna do efektywności pozostałych leków stosowanych w Terapeutycznym Programie Zdrowotnym leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Rada Konsultacyjna nie widzi podstaw do usunięcia omawianego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych. Jednocześnie, mając na uwadze opłacalność i wpływ na budżet płatnika publicznego, Rada wydaje pozytywną rekomendację pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny produktu.</p>
-------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami polskich ekspertów obecnie w Polsce w leczeniu chorych na chłoniaki niezmiernicze zalecane jest stosowanie rytuksymabu (w podaniu dożylnym), najczęściej w terapii skojarzonej z chemioterapią wielolekową (najpowszechniejszy jest schemat R-CHOP). Pacjenci chorzy na chłoniaka grudkowego nieleczeni chemioterapią zwykle podlegają obserwacji w połączeniu z monitorowaniem przebiegu choroby.

W tabeli poniżej zebrano wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii chłoniaków niezmierniczych.

Tabela 3. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii chłoniaków niezmierniczych

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Stanowisko RK nr 40/2011 z dnia 23.05.2011 r.	Zevalin (ibrytumomab tiuksetan) w leczeniu chłoniaków grudkowych	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin (ibrytumomab tiuksetan) z wykazu świadczeń gwarantowanych.
Stanowisko RK nr 29/2011 z dnia 11.04.2011 r.	Levact (bendamustyna) w leczeniu indolentnych chłoniaków niezmierniczych	Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem niezmierniczym, 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.
Stanowisko RK nr 21/10/26/2009 z dnia 14.12.2009 r.	TPZ: Leczenie chłoniaków złośliwych	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.
Stanowisko RK nr 54/16/2009 z dnia 06.08.2009 r.	Leczenie chłoniaków złośliwych	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych świadczeń zawartych w wykazach świadczeń załączonych do projektów rozporządzeń w poszczególnych zakresach wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1-13, pod warunkiem, że obejmują one wszystkie świadczenia obecnie finansowane w ochronie zdrowia ze środków publicznych. Świadczenia te należy uznać za gwarantowane.

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

2.4. Problem zdrowotny

ICD-10: C82 Chłoniak niezmierniczy guzkowy (grudkowy)

ICD-10: C83 Chłoniaki niezmiernicze rozlane

Definicja jednostek chorobowych/stanu klinicznego

Chłoniaki nieziarnicze (syn. niehodgkinowskie, NHL, *Non-Hodgkin Lymphoma*; kody ICD-10: C82-85) klasyfikowane są jako nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. takich jak skóra bądź żołądek.

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

Klasyfikacja nieziarniczych nowotworów układu chłonnego według WHO (wersja z 2008 r.) przyjmuje za podstawę diagnostyczną kryteria histologiczne, immunohistochemiczne, cytogenetyczne, molekularne oraz obraz kliniczny choroby. Uwzględnia także stopień dojrzałości komórki dającej początek rozrostowi nowotworowemu – pochodzące z komórek prekursorowych (limfoblastów), które dojrzewają w pierwotnych narządach chłonnych (szpik, grasica) i z komórek bardziej zróżnicowanych (limfocytów) wywodzących się z obwodowych narządów chłonnych (węzły chłonne, kępkę Peyera, śledziona, MALT). W związku z tym klasyfikacja ta wskazuje na następujące kategorie chłoniaków nieziarniczych:

- I. Nowotwory z komórek B
 - I-1. Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych
 - I-2. Chłoniaki z dojrzałych komórek B,
w tym **chłoniak grudkowy i chłoniak rozlany z dużych komórek B**
- II. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK.

Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy; **FL**, *Follicular Lymphoma*; kod ICD-10: C82) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarniczych (INHL, *Indolent Non-Hodgkin Lymphoma*). Chłoniak grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek, a nie z ich nadprodukcją.

W grupie agresywnych chłoniaków z komórek B wyróżnia się kilka kategorii: **chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, Diffuse Large B-Cell Lymphoma)**, chłoniaka Burkitta (BL, *Burkitt Lymphoma*) oraz różne, odrębne morfologicznie, biologicznie i klinicznie jednostki chorobowe. W nowej klasyfikacji WHO morfologiczne warianty DLBCL uznano jedynie za warianty DLBCL, bliżej nieokreślonego.

Do tej kategorii włączono specyficzne biologicznie podgrupy molekularne sprecyzowane na podstawie profilu ekspresji genów (z komórek B ośrodków rozmnażania i z aktywowanych komórek B) oraz podgrupy immunohistochemiczne (DLBCL z ekspresją CD5, DLBCL z komórek B ośrodków rozmnażania i *Non-Germinal Center B-Cell-Like*). Zdefiniowano kilka nowych odrębnych podtypów DLBCL, bardziej na podstawie cech klinicznych i topografii zmian niż obrazu morfologicznego – pierwotnego DLBCL mózgu i pierwotnego skórno-DLBCL kończyn dolnych.

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację według ICD-10 chłoniaków nieziarniczych guzkowych (kod C82), chłoniaków nieziarniczych rozlanych (kod C83) oraz innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarniczych (kod C85), do których niekiedy omyłkowo są zaliczane przypadki chłoniaka grudkowego oraz chłoniaków rozlanych.

Tabela 4. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania C82, C83 i C85

Kod ICD-10	Opis
C82	Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy)
C82.0	Z małych wpuklonych (szczelinowatych = <i>cleaved</i>) komórek, guzkowy
C82.1	Mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = <i>cleaved</i>) i wielkich komórek, guzkowy
C82.3	Wielkomórkowy, guzkowy
C82.7	Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego
C82.9	Chłoniak nieziarniczy, nie określony
C83	Chłoniaki nieziarnicze rozlane
C83.0	Z małych komórek (rozlany)
C83.1	Z małych wpuklonych (szczelinowatych = <i>cleaved</i>) komórek (rozlany)
C83.2	Mieszany z dużych i małych komórek (rozlany)
C83.4	Immunoblastyczny (rozlany)
C83.5	Limfoblastyczny (rozlany)
C83.6	Niezróżnicowany (rozlany)
C83.7	Guz (chłoniak) Burkitta
C83.8	Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych
C83.9	Rozlany chłoniak nieziarniczy, nie określony

C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych
C85.0	Mięsak limfatyczny
C85.1	Chłoniak z komórek B, nie określony
C85.7	Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego
C85.9	Chłoniak nieziarniczy, nie określony

[Źródło: Klasyfikacja ICD-10 - <http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php? mod=hcdmod& op=listall&id=70>]

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

Epidemiologia

Częstość występowania chłoniaka nieziarniczego zależy od obszaru geograficznego i wynosi 2-18/100 000 mężczyzn oraz 1-11/100 000 kobiet. Chłoniaki nieziarnicze zajmują 6. miejsce wśród nowotworów pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. Pierwszy szczyt zachorowań przypada na 2. i 3. dekadę życia, a drugi na 6. i 7. dekadę życia. Większość NHL to rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%) i komórek NK (2%).

Chłoniaki nieziarnicze stanowią 4-5% nowotworów złośliwych w Polsce. Ryzyko zachorowań rośnie wraz z wiekiem, osiągając szczyt w 7. dekadzie życia. Mediana wieku chorych wynosi 60 lat. Chłoniaki te występują dwa razy częściej u przedstawicieli rasy białej, w równej proporcji w obu płciach. Nie udowodniono wpływu znanych karcynogenów na rozwój FL.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20-24 lat, 45/100 000 w wieku 60-64 lat do 112/100 000 w wieku 80-84 lat. Ponad 50% chorych na DLBCL ma więcej niż 65 lat. Wiek ten uznaje się za podeszły dla tej grupy nowotworów, gdyż po jego osiągnięciu chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation*).

Chłoniak grudkowy jest drugim [po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL)] pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL) obserwowanym w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej. Stanowi około 20% wszystkich NHL [10% w Polsce, 20-30% w Europie Zachodniej i 35% w USA] i 70% chłoniaków indolentnych (powolnych) z roczną zapadalnością wynoszącą 3-5 przypadków na 100 000 osób na rok. W Polsce FL rozpoznawany jest rzadziej. Roczna liczbę nowych przypadków FL szacuje się na ok. 250-450. Mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60 lat, nieznacznie częściej chorują kobiety niż mężczyźni (1,7:1).

Według statystyk *International Agency for Research on Cancer* (GLOBOCAN 2012) w 2012 roku w Polsce na chłoniaka nieziarniczego (NHL) zachorowało 2 659 osób, w tym 1 435 kobiety oraz 1 224 mężczyzn (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił odpowiednio dla obu płci 4,1 i 4,6/100 000). Liczba zgonów wynosiła 1 564 osób (739 kobiet i 825 mężczyzn), natomiast chorobowość 5-letnia – 6 524 osób (3 452 kobiet i 3 072 mężczyzn). W statystykach GLOBOCAN nie wyszczególniono danych w odniesieniu do chłoniaków grudkowych oraz chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. [International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN - <http://globocan.iarc.fr/>]

Roczne liczby zachorowań oraz zgonów na chłoniaki nieziarnicze: grudkowe (C82) i rozlane (C83, bez wyszczególnienia danych dla chłoniaków rozlanych z dużych komórek B) zgodnie z danymi KRN przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 5. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów dla rozpoznania ICD-10 C82 (Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy)) (stan na wrzesień 2014 r.)

Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2006 r.		2007 r.		2008 r.		2009 r.		2010 r.		2011 r.	
		M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K
Zachorowania	Liczba	125	132	114	123	119	128	126	170	162	181	114	196
	Łącznie	257		237		247		296		343		310	
	Zmiana w stosunku do roku poprzedniego	-		-8%		4%		20%		16%		-10%	
Zgony	Liczba	66	56	74	63	93	77	76	67	71	70	59	73
	Łącznie	122		137		170		143		141		132	

Zmiana w stosunku do roku poprzedniego	-	12%	24%	-16%	-1%	-6%
----------------------------------------	---	-----	-----	------	-----	-----

[Źródło: Dane Krajowego Rejestru Nowotworów <http://85.128.14.124/km/>]

Tabela 6. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów dla rozpoznania ICD-10 C83 (Chłoniaki niezmiernicze rozlane) (stan na wrzesień 2014 r.)

Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2006 r.		2007 r.		2008 r.		2009 r.		2010 r.		2011 r.	
		M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K
Zachorowania	Liczba	648	559	730	637	727	668	728	704	825	752	771	712
	Łącznie	1207		1367		1395		1432		1577		1483	
	Zmiana w stosunku do roku poprzedniego	10%		13%		2%		3%		3%		-6%	
Zgony	Liczba	179	136	233	155	211	223	241	218	258	247	269	273
	Łącznie	315		388		434		459		505		543	
	Zmiana w stosunku do roku poprzedniego	-		23%		12%		6%		10%		8%	

[Źródło: Dane Krajowego Rejestru Nowotworów <http://85.128.14.124/km/>]

Ze względu na fakt, że pewna część chorych na chłoniaki grudkowe lub chłoniaki rozlane z komórek B zamiast do kodów C82 lub C83 może być zakwalifikowana do kodu C85 (Inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezmierniczych), w poniższej tabeli przedstawione są roczne liczby zachorowań oraz zgonów chorych zakwalifikowanych do kodu C85.

Tabela 7. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów dla rozpoznania ICD-10 C85 (Inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezmierniczych) (stan na wrzesień 2014 r.)

Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2006 r.		2007 r.		2008 r.		2009 r.		2010 r.		2011 r.	
		M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K
Zachorowania	Liczba	394	423	377	353	327	361	353	321	290	301	326	344
	Łącznie	817		730		688		674		591		670	
	Zmiana w stosunku do roku poprzedniego	-		-11%		-6%		-2%		-12%		13%	
Zgony	Liczba	490	428	509	399	432	372	417	375	360	311	374	368
	Łącznie	918		908		804		792		671		742	
	Zmiana w stosunku do roku poprzedniego	-		-1%		-11%		-1%		-15%		10%	

[Źródło: Dane Krajowego Rejestru Nowotworów <http://85.128.14.124/km/>]

Etiologia i patogeneza

Etiologia większości chłoniaków niezmierniczych nie jest znana. Do czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem na NHL należą czynniki:

- środowiskowe (większą zachorowalność na NHL obserwuje się u pracowników przemysłu chemicznego, rolników, osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem i promieniowaniem jonizującym, a także u strażaków i osób mających częsty kontakt z farbami do włosów),
- infekcyjne – zakażenia wirusowe (ludzki wirus limfocytotropowy typu 1 – HTLV-1, wirus Epsteina-Barr – EBV, ludzki wirus niedoboru odporności – HIV, ludzki wirus herpes typu 8 – HHV-8, wirus zapalenia wątroby typu C – HCV) oraz bakteryjne (*Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psittaci*) i odpowiedź autoimmunologiczna (na zakażenie *Helicobacter pylori*),
- stany upośledzonej odporności, wrodzone lub nabyte (m.in. zespół Wiskotta i Aldricha, zespół ataksja-teleangiektazja, AIDS),
- jatrogenne (chemioterapia, zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią).

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.

W patogenezie FL istotną rolę pełnią: przewlekła stymulacja antygenowa długo żyjących komórek B, wtórne zmiany genetyczne oraz interakcje pomiędzy komórkami chłoniaka a towarzyszącymi im komórkami nienowotworowymi. W ponad 70% przypadków FL występuje translokacja t(14;18)(q32;q21). Pojawia się ona we wczesnym etapie różnicowania się prekursorów limfocytów B. W aberracji tej gen BCL2 znajdujący się na chromosomie 18 w pozycji q21.3 ulega fuzji z genem łańcucha ciężkiego immunoglobulin IGH z chromosomu 14 pozycji q32.33. Innymi rzadkimi odmianami translokacji t(14;18) są połączenia genu BCL2 z odcinkami kodującymi łańcuchy lekkie immunoglobulin: lambda i kappa. Powstają wtedy t(2;18) lub t(18;22). W wyniku wymienionych zdarzeń dochodzi do zwiększonej ekspresji hamującego apoptozę genu BCL2 i

przedłużonego przeżycia komórek B. Sprzyja to pojawianiu się kolejnych mutacji i transformacji nowotworowej limfocytów B. Klasyczną anomalią kariotypu FL jest t(14;18) (q32;q21), którą stwierdza się w 80–90% przypadków, oraz rearanżacja genu BCL2 (ok. 80% przypadków). Oprócz niej w komórkach FL mogą występować korzystne rokowniczo: +7, +8 czy rokujące bardziej agresywny i nawrotowy przebieg choroby zaburzenia: -6p, -9p, -17p, +12, +1q, +X, -1p, TP53, cMYC, p16. Przebieg choroby zależy także od stosunku ilości komórek chłoniaka do komórek nienowotworowych. Przykładowo: obecność zwiększonej liczby makrofagów w preparacie histologicznym FL (CD68+) koreluje z krótszym, zaś limfocytów T koreluje z dłuższym przeżyciem chorych.

W patomorfologicznej definicji określa się FL jako nowotwór składający się z komórek linii B, czyli centrocytów i centroblastów/dużych transformowanych komórek, których naciek przypomina swym układem grudki chłonne. Komórki obu typów tworzą naciek nowotworowy, a stosunek ilości centrocytów do centroblastów określa stopień złośliwości histologicznej FL. Dominującymi komórkami nacieku nowotworowego są centrocyty, ale obecność centroblastów jest patognomoniczna dla prawidłowego rozpoznania. Wyróżniono FL o stopniu złośliwości niskim (G1 i G2) lub wysokim (G3a i G3b) w zależności od liczby centroblastów widocznych w preparacie histologicznym w dużym powiększeniu mikroskopu świetlnego (Tabela 8).

Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Istnieje wiele czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Większą zachorowalność na DLBCL obserwuje się u pracowników przemysłu chemicznego (gumowego i petrochemicznego), rolników (kontakt z herbicydami i pestycydami), a także wśród osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym.

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów w DLBCL, bez względu na czynnik etiologiczny, są podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej, z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych. Aberracje chromosomowe zwykle nie mają charakteru przypadkowego i dotyczą obszarów cechujących się aktywną rearanżacją materiału genetycznego zachodzącą w warunkach fizjologicznych. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące DLBCL to najczęściej translokacje onkogenów należące do różnych klas czynników transkrypcyjnych (BCL2, BCL6, MYC) w okolice genowych *loci* dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin. W około 30-40% przypadków DLBCL dochodzi do nieprawidłowości w obrębie genu *BCL6* (3q27), który może ulec rearanżacji w okolice genowych *loci* dla immunoglobulin w obszarze 14q32, 2p12 lub 22q11. U około 15-30% chorych stwierdza się t(14;18), prowadzącą do nadmiernej ekspresji BCL2, która może być także surogatem wcześniejszej transformacji histopatologicznej chłoniaka grudkowego (FL) w DLBCL.

Mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych mogą prowadzić do utraty prawidłowych funkcji ich białek, a w konsekwencji do zaburzeń regulacji cyklu komórkowego oraz procesów różnicowania i proliferacji komórkowej. W odróżnieniu od onkogenów, mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych nie są charakterystyczne dla określonych podtypów histoklinicznych, morfologicznych, molekularnych czy immunohistochemicznych DLBCL i pojawiają się zwykle w późniejszych okresach choroby. Nałożenie się tych mutacji na pierwotnie transformowany genom komórek chłoniakowych wiąże się z selekcją klonów opornych na chemio- i radioterapię. Najlepiej poznanymi genami z tej grupy są *TP53* i gen *retinoblastoma*. Ponadto w przebiegu DLBCL może dochodzić do wielu innych wtórnych zaburzeń cytogenetycznych, w tym zaburzeń strukturalnych chromosomów, które mogą się wiązać z nabyciem przez komórki chłoniakowe oporności na stosowane leczenie.

Tabela 8. Stopniowanie patomorfologiczne (grade) chłoniaka grudkowego (wg WHO)

Architektonika nacieku chłoniakowego	Grade	Definicja
Grudkowy (Układ grudkowy stanowi > 75%)	Stopień niski (ang. <i>low-grade</i>)	0–15 centroblastów w dużym polu widzenia / HPF
Grudkowy i rozlany (Układ grudkowy stanowi 25-75%)	Stopień 1 /G1	0–5 centroblastów w dużym polu widzenia / HPF
	Stopień 2 /G2	6–15 centroblastów w dużym polu widzenia / HPF
Grudkowy ogniskowo (Układ grudkowy stanowi < 25%)	Stopień wysoki (ang. <i>high-grade</i>)	> 15 centroblastów w dużym polu widzenia / HPF
*Rozlany	Stopień 3A /G3a	Obecne centrocyty

Architektura nacieku chłoniakowego	Grade	Definicja
(Układ grudkowy stanowi 0%)	Stopień 3B /G3b	Obecne wyłącznie centroblasty lub immunoblasty
*Układ nacieku rozlany musi zawierać centrocyty, a komórki nowotworowe muszą wykazywać typowy immunofenotyp dla FL lub t(14;18); pola z naciekiem rozlanym zawierające > 15% centroblastów należy rozpoznać jako chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z obecnością FL (FL w stopniu 1-2, 3A lub 3B) HPF – pole widzenia w mikroskopie przy użyciu obiektywu 40x		

[Źródło: Harris 2008]

Klasyfikacja

Po rozpoznaniu choroby należy ocenić jej stopień zaawansowania. Ocenia się go na podstawie klasyfikacji z Ann Arbor, która wyróżnia stopnie opisane w tabeli poniżej.

Tabela 9. Zaawansowanie kliniczne (CS, *clinical stage*) chłoniaków nieziarniczych wg klasyfikacji z Ann Arbor

Stopień (CS)	Charakterystyka
CS I	zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych
CS II	zajęcie ≥2 grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony
CS III	zajęcie ≥2 grup węzłów chłonnych po obu stronach przepony
CS IV	zajęcie szpiku lub rozległe zajęcie narządu pozalimfatycznego
dodatkowo: A – objawy ogólne nieobecne B – obecne objawy ogólne: gorączka (>38°C) bez uchwytnej przyczyny, poty nocne lub utrata >10% masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy E – zlokalizowane zajęcie pozawęzłowe – stadium IE, IIE, IIIE X – duża masa nowotworu (<i>bulky disease</i>) S – przerzuty w śledzionie Śledziona jest traktowana jak węzły chłonne.	

[Źródło: Szczeklik 2013]

Klinicznymi odmianami klasycznego **FL** są: chłoniak grudkowy dziecięcy (ang. *Paediatric Follicular Lymphoma*), pierwotny jelitowy chłoniak grudkowy (ang. *Primary Intestinal Follicular Lymphoma*), pozawęzłowy chłoniak grudkowy (ang. *Extranodal Follicular Lymphoma*) oraz pierwotny chłoniak skórny z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (ang. *Primary Cutaneous Follicle Centre Lymphoma*).

DLBCL występuje wówczas, gdy układ nacieku jest rozlany i zawiera centrocyty. Jest jedną z najbardziej heterogenicznych grup nowotworów pod względem klinicznym, morfologicznym i genetycznym. Znajduje to odzwierciedlenie w problemach z klasyfikowaniem tego podtypu chłoniaka nieziarniczego i wywołuje potrzebę częstych zmian w klasyfikacji.

Zgodnie z ostatnią wersją klasyfikacji WHO z 2008 r. odmiany chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B przedstawiają się następująco (Tabela 10).

Tabela 10. 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 – Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified)	Powszechne warianty morfologiczne	Centroblastyczny
		Immunoblastyczny
		Anaplastyczny
	Rzadsze warianty morfologiczne - podgrupy molekularne	Z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, <i>Germinal Center B-Cell-Like</i>)
		Z aktywowanych komórek B (ABC, <i>Activated B-Cell-Like</i>)
	Rzadsze warianty morfologiczne - podgrupy immunohistochemiczne	DLBCL z ekspresją CD5 (<i>CD5-positive DLBCL</i>)
		Z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, <i>Germinal Center B-Cell-Like</i>)
		Z komórek nie pochodzących z ośrodków rozmnażania

	(<i>non-GCB, non-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 związany 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

[Źródło: Prochorec-Sobieszek 2010]

Obraz kliniczny

Głównym objawem klinicznym **FL** jest limfadenopatia, najczęściej bezobjawowa. Węzły chłonne powiększają się zazwyczaj powoli, są niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmienną, rozmiarami przekraczają średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w pakiety. Okresowe zmniejszanie się rozmiarów powiększonych węzłów chłonnych nie jest objawem różnicującym pomiędzy limfadenopatią o podłożu chłoniakowym i reaktywnym, gdyż samoistne częściowe lub całkowite ustąpienie limfadenopatii jest bardzo rzadko obserwowane również w przebiegu FL. Często stwierdza się zajęcie innych narządów limfatycznych, na przykład śledziony czy pierścienia Waldeyera, rzadziej natomiast narządów pozalimfatycznych, takich jak skóra, przewód pokarmowy (głównie dwunastnica), przydatki oka, piersi, jądra. U 60-70% chorych dochodzi do nacieku chłoniaka w szpiku kostnym. W późniejszych fazach choroby komórki chłoniakowe mogą być obecne we krwi obwodowej. Oprócz zwiększonej leukocytozy zajęcie szpiku kostnego może objawiać się niedokrwistością i małopłytkowością z wyparcia.

W FL nie występują charakterystyczne zaburzenia w badaniach laboratoryjnych krwi. W około 10-20% przypadków pojawia się podwyższenie stężenia LDH, w 25% – wzrost β 2-mikroglobuliny, a w 10% obraz białaczkowy krwi.

Mimo względnej homogenności morfologicznej choroba ma różnorodny przebieg kliniczny: od przypadków o stosunkowo dobrym rokowaniu, które charakteryzuje powolna progresja i dobra odpowiedź na leczenie w kolejnych wznowach procesu, do źle rokujących, w których następuje szybka progresja kliniczna lub transformacja histologiczna w postać chłoniaka o wysokiej złośliwości (DLBCL) już w pierwszych kilkunastu miesiącach od rozpoznania. Mimo że na temat chłoniaka grudkowego wiadomo coraz więcej, nie da się jednoznacznie rozstrzygnąć czy cechy odpowiedzialne za progresywny przebieg lub transformację występują już przy rozpoznaniu FL, czy raczej są wynikiem progresji choroby i nagromadzenia się dodatkowych zaburzeń cytogenetycznych.

Większość chorych na **DLBCL** zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych (60%) i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym (40%), a także ze względu na obecność objawów ogólnych choroby. Powiększone węzły chłonne są zwykle niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmienną, rozmiarami przekraczają średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w tak zwane pakiety. Znaczna część chorych zgłasza występowanie objawów ogólnych pod postacią stanów gorączkowych, nocnych potów i chudnięcia. Ze względu na duże kliniczne znaczenie obecności objawów ogólnych istotne jest wykluczenie innych ich przyczyn. Jest to trudny problem diagnostyczno-różnicowy, gdyż znaczny odsetek chorych z DLBCL wykazuje upośledzenie odporności, które predysponuje ich do zwiększonej zapadalności na infekcje o różnej, nierzadko złożonej i atypowej, etiologii.

Diagnostyka

W zdecydowanej większości przypadków przebieg choroby jest skąpo objawowy; FL z reguły rozpoznaje się w III lub IV stadium zaawansowania klinicznego (CS III lub CS IV wg Ann Arbor) (Tabela 9). Jedynie u 26-33% chorych rozpoznanie FL następuje w stadium CS I lub CS II.

Ostateczne rozpoznanie NHL ustala się wyłącznie na podstawie badania histologicznego, do którego pobiera się cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. W przypadku podejrzenia NHL ocenę histologiczną należy rozszerzyć o badania immunofenotypowe, które różnicują chłoniaki ze zmianami odczynowymi oraz z nowotworami wywodzącymi się z innych tkanek.

W wyjątkowych przypadkach, kiedy dostęp do węzła chłonnego jest utrudniony, można rozpoznać FL na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC), ale tylko w połączeniu z badaniami immunofenotypowymi, reakcją łańcuchowej polimerazy (PCR, ang. *Polymerase Chain Reaction*) w celu oceny rearanżacji *IGHV* i *TCR* oraz badaniem fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, ang. *Fluorescent In Situ Hybridization*) w kierunku obecności typowych translokacji. Na podstawie BAC nie można określić stopnia histologicznego FL.

Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaków NHL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, ang. *International Prognostic Index*) (Tabela 11). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność. W tym celu u każdego chorego z rozpoznaniem NHL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe.

Tabela 11. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI, *International Prognostic Index*) w chłoniakach

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

Wskaźnik rokowniczy opracowany specjalnie dla grupy chorych na FL: FLIPI (ang. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) pozwala wyróżnić chorych z grupy małego, pośredniego i dużego ryzyka na podstawie podstawowych danych klinicznych, takich jak: wiek, stopień zaawansowania klinicznego, stężenie hemoglobiny, dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *Lactate Dehydrogenase*) i liczba zajętych okolic. Podobnie jak IPI, FLIPI nie umożliwia jednak przewidywania przebiegu choroby u indywidualnych chorych. Według publikacji Deptała 2010 indeks FLIPI2, którego pierwszym punktem końcowym jest przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *Progression Free Survival*), pozwala lepiej przewidzieć postęp FL niż klasyczny indeks FLIPI, w którym punktem końcowym było przeżycie ogółem. Ponadto zawarte w FLIPI2 parametry, w tym stężenie β 2-mikroglobuliny i wielkość węzłów chłonnych (> 6 cm), precyzyjniej określają masę nowotworu niż aktywność dehydrogenazy mleczanowej czy liczba zajętych okolic węzłowych w FLIPI. Indeks FLIPI2 został opracowany na podstawie danych zbieranych prospektywnie (FLIPI — na podstawie danych zbieranych retrospektywnie) oraz z uwzględnieniem wyników leczenia FL rytuksymabem (FLIPI nie

obejmował badań z zastosowaniem rytuksymabu). Wysokie ryzyko FLIPI2 powinno być zatem wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. Tabela 12 zawiera porównanie indeksów FLIPI i FLIPI2.

Tabela 12. Porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI2 [Federico 2009]

FLIPI	FLIPI2
Wiek > 60 lat	Wiek > 60 lat
Stadium III–IV	Zajęcie szpiku kostnego
Hb < 12,0 g/dl	Hb < 12,0 g/dl
Liczba zajętych okolic węzłowych > 4	Węzły chłonne > 6 cm
LDH > górnej granicy normy	β2-mikroglobulina > górnej granicy normy
Ryzyko	
Niskie (0–1 czynników), 5-letni OS = 91%	Niskie (0 czynników), 5-letni OS = 98%, 5-letni PFS = 79%
Pośrednie (2 czynniki), 5-letni OS = 77%	Pośrednie (1-2 czynniki), 5-letni OS = 88%, 5-letni PFS = 51%
Wysokie (≥ 3 czynników), 5-letni OS = 53%	Wysokie (3-5 czynników), 5-letni OS = 77%, 5-letni PFS = 19%

Hb (ang. *Haemoglobin*) — hemoglobina; LDH (ang. *Lactate Dehydrogenase*) — dehydrogenaza mleczanowa; PFS (ang. *Progression Free Survival*) — czas do progresji choroby; OS (ang. *Overall Survival*) — całkowity czas przeżycia.

Leczenie i cele leczenia

Obecnie nie ma możliwości całkowitego wyleczenia NHL powolnych, w tym **chłoniaka grudekowego** z wyjątkiem ograniczonej lokalizacji procesu nowotworowego (I-II według klasyfikacji z Ann Arbor), w której niekiedy dochodzi do samoistnej regresji choroby.

Decyzję, czy u chorego na FL można zastosować powszechnie używaną w indolentnych NHL strategię uważnej obserwacji (strategia *watch and wait* lub *watchful waiting*), czy też wymaga on włączenia leczenia, należy opierać na kryteriach opracowanych przez *Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires* (GELF) lub *British National Lymphoma Investigation* (BNLI). Obecność jednego z tych kryteriów stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii (Tabela 13). U chorych bezobjawowych z małą masą guza generalnie stosuje się strategię obserwacji bez leczenia, a u 5–25% pacjentów obserwuje się nawet samoistne regresje FL.

Tabela 13. Wskazania do rozpoczęcia terapii u chorych na chłoniaka grudekowego według Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) i British National Lymphoma Investigation (BNLI)

GELF	BNLI
Masa węzłowa lub pozawęzłowa ≥ 7 cm Zajęcie ≥ 3 miejsc węzłowych i każde ≥ 3 cm Splenomegalia > 16 cm w badaniu CT Naciekanie/ucisk na narządy Wysięk opłucnowy lub do jamy otrzewnej Objawy ogólne Cytopenia (Hb < 10 g/dl, WBC < 1,0 g/l, PLT < 100 g/l) Obecność komórek chłoniaka we krwi > 5 g/l Aktywność LDH > normy lub stężenie β2-mikroglobuliny ≥ 3 g/dl	Objawy ogólne lub świąd skóry Szybka uogólniona progresja chłoniaka Naciek w szpiku (Hb ≤ 10 g/dl WBC < 3 g/l, PLT < 100 g/l Naciek narządów zagrażający życiu Naciek nerek lub wątroby Zmiany w kościach

Hb — hemoglobina; CT — tomografia komputerowa; LDH — dehydrogenaza mleczanowa; PLT — liczba płytek krwi; WBC — liczba krwinek białych

Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia jest progresja narządowa choroby, pojawienie się objawów ogólnych, cytopenia we krwi obwodowej, wysięk w opłucnej oraz objawy ucisku mas węzłowych na inne narządy. W leczeniu pierwszej linii u chorych w I i II stopniu zaawansowania według klasyfikacji z Ann Arbor (Tabela 9), z małą masą guza zaleca się radioterapię ograniczoną do miejsc pierwotnie zajętych. Przy większych zmianach węzłowych u chorych w tym okresie klinicznym konieczne jest zastosowanie chemioterapii (najczęściej R-CHOP, R-CVP lub R-FCM), uzupełnionej ewentualnie radioterapią.

Chorzy z zaawansowanym FL (stadium II *bulky* oraz III–IV wg Ann Arbor) powinni być leczeni wówczas, gdy spełnione są kryteria GELF lub BNLI. Rekomendowanym leczeniem pierwszej linii jest immunochemioterapia według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon). W ostatnich latach wykazano, że schemat R-B (rytuksymab, bendamustyna) jest mniej toksyczny i daje dłuższy PFS w porównaniu z R-CHOP, ale odsetki OS (ang. *Overall Survival*, przeżycie całkowite) są porównywalne. Alternatywę stanowią schematy oparte na rytuksymacie i analogach puryn, takie jak R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron), R-F (rytuksymab, fludarabina), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) czy R-CCdA (rytuksymab, cyklofosfamid, kładrybina). Jednak z uwagi na trudności z uzyskaniem odpowiedniej liczby komórek CD34+ w trakcie

mobilizacji schematy te nie powinny być stosowane u młodych chorych, którzy są potencjalnymi kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, ang. *autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation*). Leczenie analogami puryn należy zarezerwować dla tych chorych na FL, u których procedura auto-HSCT nie będzie w przyszłości brana pod uwagę. Liczba cykli powinna mieścić się w zakresie 4-8, ale wynosić nie więcej niż 2 cykle po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na leczenie. U starszych chorych, z licznymi chorobami towarzyszącymi preferowanym sposobem leczenia jest monoterapia rytuksymabem. Alternatywą może być monoterapia cyklofosfamidem, leczenie skojarzone cyklofosfamidem lub leukeranem z rytuksymabem lub bez.

Najczęściej stosuje się immunochemioterapię według schematu R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), co znacząco zwiększa czas odpowiedzi (OR, *Overall Response*) oraz czas do progresji choroby (TTP, *Time To Progression*).

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, mimo agresywnego przebiegu klinicznego, cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię. Dlatego, inaczej niż w przypadku chłoniaków indolentnych, leczenie chorych na DLBCL powinno być wdrożone jak najwcześniej. U zdecydowanej większości chorych zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji (CR) i wyleczenia.

Jeżeli stan ogólny chorego pozwala na zastosowanie immunochemioterapii w pełnej intensywności dawki, zaleca się, aby przeprowadzić ją bez względu na wiek chorego, uzależniając wybór strategii leczenia od stopnia zaawansowania choroby i obecności określonych czynników rokowniczych. W pozostałych przypadkach intensywność leczenia powinna być dostosowana do wieku i stanu ogólnego pacjenta, chorób towarzyszących ocenianych według klasyfikacji CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) lub Charlsona (CCI, *Charlson Comorbidity Index*), prawdopodobnej tolerancji planowanej chemio-/immunochemioterapii, klirensu kreatyniny, zaawansowania klinicznego choroby, przeszłości chorobowej pacjenta i przebytego wcześniej leczenia.

Leczeniem z wyboru DLBCL o ograniczonym stopniu zaawansowania (I–II wg Ann Arbor, bez *bulky tumor*) jest zastosowanie 2-4 cykli immunochemioterapii według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) co 21 dni oraz uzupełniającej radioterapii na pola pierwotnej lokalizacji chłoniaka (35-40 Gy IFRT, *Involved-Field Radiotherapy*). Alternatywą jest przedłużenie immunochemioterapii do 6 cykli R-CHOP, bez uzupełniającej radioterapii.

W przypadku DLBCL o większym stopniu zaawansowania (II z *bulky tumor* oraz III–IV wg Ann Arbor) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 6–8 cykli immunochemioterapii R-CHOP co 21 dni. Uzupełniająca radioterapia na zajęte pola jest postępowaniem opcjonalnym i to jedynie wtedy, gdy choroba wyjściowa spełniała kryteria *bulky* (> 10 cm). Konsolidację leczenia indukującego remisję za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej z zastosowaniem schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan), wspomaganą auto-HSCT należy rozważyć u chorych poniżej 65. roku życia, u których uzyskano CR, ale którzy wyjściowo według IPI mieli chorobę wysokiego ryzyka (> 2 obciążające czynniki rokownicze). W przeciwieństwie do chłoniaków indolentnych, obecnie brak danych uzasadniających terapię podtrzymującą rytuksymabem u chorych na DLBCL.

Przebieg naturalny i rokowanie

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę przeżycia całkowitego (OS, *Overall Survival*) w analizach historycznych określono na 8-10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogeny (Tabela 14). U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

Tabela 14. Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od grupy ryzyka według FLIPI i FLIPI2

FLIPI				
Ryzyko	Liczba czynników	Chorzy (%)	5-letnie OS (%)	10-letnie OS (%)
Niskie	0–1	36	91	71
Pośrednie	2	37	78	51

FLIPI				
Wysokie	≥ 3	27	53	36
FLIPI 2				
Ryzyko	Liczba czynników	Chorzy (%)	5-letnie OS (%)	10-letnie OS (%)
Niskie	0–1	20	91	80
Pośrednie	2	53	69	51
Wysokie	≥ 3	27	51	19

W przypadku NHL powolnych chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu lat. Ten typ chłoniaków zwykle od początku przebiega z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, nacieczeniem szpiku i krwi obwodowej oraz często z zajęciem wątroby i śledziony. Rzadko występują objawy ogólne. Większość chłoniaków powolnych może ulec histologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, wymagające leczenia jak postaci agresywne.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych w przebiegu, przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Początkowo choroba obejmuje zwykle pojedynczy region węzłowy lub pozawęzłowy, ale nieleczona szybko szerzy się drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych do odległych węzłów chłonnych oraz innych narządów.

Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. 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%.

[Źródło: Jurczak 2006, Muller 2005, Szczeklik 2012, Paszkiewicz-Kozik 2011, Zalecenia PTOK 2013, Swerdlow 2008, Deptała 2010, Szczeklik 2013, Marcus 2008, Dreyling 2010, Warzocha 2011, Ott 2008, Prochorec-Sobieszek 2010]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 15. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, kod EAN: 5902768001099
Substancja czynna	Rytuksymab
Droga podania	Iniekcje podskórne
Mechanizm działania	Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów. 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.

	<p>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 (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), 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.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

[ChPL Rytuksymab]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 16. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	
Wnioskowane wskazanie	<ol style="list-style-type: none"> 1. C82 Chłoniak grudkowy leczenie indukcyjne 2. C82 Chłoniak grudkowy leczenie podtrzymujące po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne 3. C82 Chłoniak grudkowy w fazie nawrotu lub oporności na leczenie po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne 4. C83 Chłoniaki niezmiernicze rozlane
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Zalecana stała dawka produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych stosowana u pacjentów dorosłych wynosi 1400 mg niezależnie od powierzchni ciała pacjenta.</p> <p>Przed rozpoczęciem podawania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych wszyscy pacjenci muszą najpierw dożylnie otrzymać pełną dawkę produktu MabThera w postaci roztworu do wlewów dożylnych.</p> <p>Przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).</p> <p>W przypadku chorych na chłoniaki niezmiernicze, którzy nie otrzymują produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.</p> <p>Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.</p> <p><u>Nieziarnicze chłoniaki grudkowe - Terapia skojarzona</u> Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na niezmiernicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na niezmiernicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: w pierwszym cyklu produkt MabThera w postaci roztworu do wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, a następnie MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg/cykl przez nie więcej niż 8 kolejnych cykli.</p> <p><u>Nieziarnicze chłoniaki grudkowe - Leczenie podtrzymujące</u> <input type="checkbox"/> <u>Chorzy wcześniej nieleczeni na niezmiernicze chłoniaki grudkowe</u> Zalecana dawka produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na niezmiernicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 1400 mg 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.</p> <input type="checkbox"/> <u>Chorzy na niezmiernicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie</u> Zalecana dawka produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w

	<p>leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi: 1400 mg 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.</p> <p><u>Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B</u></p> <p>Produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka: w pierwszym cyklu produkt MabThera w postaci wlewu dożylnego: 375 mg/m² powierzchni ciała następnie produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg na cykl przez osiem kolejnych cykli.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p>Brak</p> <p>Wnioskowane wskazania refundacyjne odpowiadają wskazaniom rejestracyjnym: Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych stosuje się u dorosłych w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (NHL).</p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.</p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, hialuronidazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Czynne, ciężkie zakażenia.</p> <p>Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.</p>
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie rytuksymabu i.v. do obrotu na terenie USA w 1997 r., (EMA wydała takie pozwolenie w czerwcu 1998 r.). Nie odnaleziono informacji na temat akceptacji stosowania rytuksymabu s.c. na stronie FDA.

[Źródło: <http://www.fda.gov/>]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 17. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Odrębna, nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Tak

Opis proponowanego programu lekowego

Jako załącznik do wniosku przekazany został uzgodniony program lekowy „RYTUKSYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10 C82, C83)”. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego prezentuje tabela poniżej.

Tabela 18. Najwazniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

<p>Nazwa programu</p>	<p>RYTUKSYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki niezłaznicze (ICD-10 C82, C83)</p>
<p>Kryteria włączenia do programu</p>	<p>1) potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania lub 2) potwierdzony histologicznie chłoniak niezłazniczy rozlany z duzych komorek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komorek chłoniaka; 3) wiek powyzej 18 roku życia; 4) stan ogólny według WHO 0-2; 5) wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcowa (jeżeli występują); 6) dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze (jeżeli występuje).</p> <p>Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem; 2) dehydrogenaza mleczanowa w surowicy; 3) gammaglutamylotranspeptydaza (GGTP); 4) fosfataza zasadowa (AP); 5) transaminazy (AspAT, AlAT); 6) stężenie bilirubiny całkowitej; 7) poziom kwasu moczowego; 8) stężenie kreatyniny; 9) stężenie wapnia w surowicy; 10) stężenie fosforu w surowicy; 11) proteinogram; 12) pobranie węzła chłonnego bądź wycinka zmienionej tkanki metodą biopsji chirurgicznej; 13) badanie histologiczne wycinka; 14) badanie na obecność antygenu CD20 na powierzchni komorek chłoniaka; 15) radiografia klatki piersiowej; 16) RTG przewodu pokarmowego (w przypadku objawów klinicznych); 17) tomografia komputerowa głowy; 18) tomografia komputerowa klatki piersiowej i szyi; 19) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy; 20) MR (diagnostyka zmian w kanale kręgowym, głowie i tkankach miękkich); 21) USG w diagnostyce ewentualnych zmian jamy brzusznej, tkanek miękkich, tarczycy, jąder i serca; 22) endosonografia (EUS) w diagnostyce chłoniaków żołądka; 23) testy w kierunku HbsAGi HbcAb.</p> <p>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na rytuksymab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie; 2) toksyczność według WHO powyzej 3; 3) stan sprawności według WHO 3-4; 4) brak skuteczności leku po 2 cyklach stosowania; 5) progresja lub nawrót choroby w okresie 6 miesięcy przy leczeniu rytuksymabem; 6) niewydolność serca w IV klasie według NYHA; 7) czynne ciężkie zakażenie; 8) ciąża</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>1) Chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania – leczenie indukcyjne Rytuksymab podawany jest w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni. Pierwszy cykl leczenia Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała w postaci wlewu dożylnego. Kolejne cykle leczenia Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała w postaci wlewu dożylnego albo w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg/cykl. Leczenie indukcyjne obejmuje nie więcej niż 8 podań.</p> <p>2) Chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania – leczenie podtrzymujące a) u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem dawka wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 2 miesiące w przypadku rytuksymabu podawanego</p>

	<p>dożylnie albo 1400 mg/cykl raz na 2 miesiące w przypadku rytuksymabu podawanego podskórnym; terapię prowadzi się do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat,</p> <p>b) u pacjentów w fazie nawrotu choroby lub w przypadku oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem dawka wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące w przypadku rytuksymabu podawanego dożylnie albo 1400 mg/cykl raz na 3 miesiące w przypadku rytuksymabu podawanego podskórnym; terapię prowadzi się do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.</p> <p>3) Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B U pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B rytuksymab podawany jest w skojarzeniu ze schematem CHOP co 21 dni. Pierwszy cykl leczenia Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała w postaci wlewu dożylnego. Kolejne cykle leczenia Rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała w postaci wlewu dożylnego albo w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg/cykl. Leczenie obejmuje nie więcej niż 8 podań.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) poziom kreatyniny; 3) poziom kwasu moczowego; 4) poziom aktywności aminotransferaz; 5) fosfataza alkaliczna; 6) bilirubina; 7) EKG (jedynie u chorych z chłoniakiem rozlanym). <p>Badanie przeprowadzane po 3 lub 4 cyklu leczenia oraz po 8 cyklach (odpowiednio do ilości cykli w zastosowanym schemacie leczenia):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) TK lub rezonans magnetyczny zmiany mierzalnej; 2) EKG.
Kryteria zakończenia udziału w programie	<p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.</p>

[Proponowany program lekowy]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 1-3 października 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (chłoniaki grudkowe i chłoniaki rozlane z dużych komórek B).

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
 - National Health and Medical Research Council, NHMRC [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
 - Prescrire [<http://www.prescrire.org/>];
 - Haute Autorite de Sante, HAS [<http://www.has-sante.fr/>];
 - National Institute for Health Research, NIHR [<http://www.nihr.ac.uk/research/>];
 - National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
 - New Zealand Guidelines Group [<http://www.nzgg.org.nz/>];

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN [<http://www.sign.ac.uk>];
- Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services [<http://www.ahrq.gov>];
- The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/guidelines>];
- Institute for Clinical Systems Improvements [https://www.icsi.org/guidelines__more/];
- Alberta Health Services, AHS [<http://www.albertahealthservices.ca/>];
- National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre, NIHR-HSC [<http://www.hsc.nihr.ac.uk/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemem leczenia chłoniaków:
 - Instytut Hematologii i Transfuzjologii, IHiT [<http://www.ihit.waw.pl/>];
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK [<http://ptok.pl/>];
 - European Society for Medical Oncology, ESMO [<http://www.esmo.org/>];
 - Polska Grupa Badawcza Chłoniaków, PLRG [<http://www.plrg.pl/>].

W tabeli poniżej zawarto przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki rozlane z dużych komórek B).

Terapie wymieniane w rekomendacjach to:

- rytuksymab (podawany dożylnie) w skojarzeniu z chemioterapią [FL i DLBCL],
- autologiczny przeszczep komórek macierzystych (HDC/ASCT) [FL],
- radioimmunoterapia [FL] lub radioterapia (IFRT) [DLBCL],
- obserwacja [FL].

Tabela 19. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki rozlane z dużych komórek B)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2003-2014	MabThera (i.v.) – FL, DLBCL Pixuvri – nawracające DLBCL MabThera (s.c.)* – FL, DLBCL
	Pan Birmingham Cancer Network (PBCN), 2011	DLBCL – R-CHOP a następnie radioterapia ISRT FL – "watchful waiting", rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią, autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ASCT)
	The British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2011	FL – obserwacja, rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią, ASCT, radioimmunoterapia
	National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre (NIHR-HSC), 2007, 2013, 2014	Pixuvri w skojarzeniu z rytuksymabem – DLBCL druga i kolejne linie (2014) Obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyna – FL oporne na rytuksymab, 2 linia (2013) Rytuksymab – 1 linia podtrzymania w leczeniu FL (2007)
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2013	MabThera (i.v.) – FL, DLBCL
Europa	European Society for Medical Oncology (ESMO), 2012-2014	DLBCL – rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (R-CHOP, R-ACVBP i inne), nie potwierdzono wpływu HDC z ASCT na przeżycie i OUN; FL – chemioterapia (schematy CHOP, CVP, bendamustyna) w skojarzeniu z rytuksymabem; 2-letnia terapia podtrzymująca rytuksymabem; ASCT po chemioterapii z RTX nie wpływa na OS
Francja	Haute Autorite de Sante (HAS), 2012	MabThera (i.v.) – FL
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN),	FL – rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (m.in. schematy B, CHOP, CVP), radioimmunoterapia, terapia podtrzymująca rytuksymabem, ASCT

	2014	(w wyjątkowych przypadkach) DLBCL – chemioterapia skojarzona z rytuksymabem (m.in. schematy: RCHOP, EPOCH-R), ASCT
	Agency for Healthcare Research & Quality (AHRQ), 2013	DLBCL – chemioterapia skojarzona (R-CHOP) z lub bez IFRT; IFRT w stadium zaawansowanym
Kanada	Alberta Health Services (AHS), 2013	FL – obserwacja, rytuksymab w skojarzeniu (B-R, R-CVP, R-CHOP), HDCT/SCT

* nie jest to jeszcze wytyczna NICE (ang. *guidance*), jedynie porada / streszczenie (ang. *summary / advice*).

Poniżej zebrano informacje odnośnie interwencji stosowanych w terapii chorych na chłoniaki niezmiernicze grudkowe oraz chłoniaki rozlane z dużych komórek B w opinii ekspertów klinicznych do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

Tabela 20. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu chorych na chłoniaki niezmiernicze (chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki rozlane z dużych komórek B) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Kuliczkowski - Konsultant Wojewódzki ds. hematologii – Kierownik Katedry i Kliniki Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Wrocław	[REDACTED]
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Obecne programy lecznicze z rytuksymabem są znane ze stron NFZ z tym, że stosowany jest rytuksymab dożylny.	Rytuksymab dożylnie (z lub bez chemioterapii): – C82 - ok. 50% chorych leczonych, 40% - obserwacja, 10% - radioterapia – C83 - ok. 90% chorych leczonych
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Sądzę, że leczenie ibrutinibem i inhibitorami PI3k, ale czy zastąpi czy uzupełni to czas pokaże.	Rytuksymab dożylnie (z wyjątkiem 1 cyklu leczenia) z lub bez chemioterapii
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia stosowania rytuksymabu samego czy w skojarzeniu z cytostatykami w leczeniu ww. chłoniaków obecnie jest najtańsza, technologie wcześniej wspomniane (ibrutinib i inhibitory PI3k) są drogie.	W przypadkach, w których są spełnione kryteria kwalifikujące do leczenia, podstępowaniem standardowym jest immunochemioterapia, tj. rytuksymab z lub bez chemioterapii i obecnie nie ma dostępnych metod alternatywnych.
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Obecnie stosowane w leczeniu ww. chłoniaków tj. rytuksymab + cytostatyki.	Immunochemioterapia (rytuksymab z lub bez chemioterapii).
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	Problem też został już wcześniej podany i zaakceptowany przez NFZ.	Immunochemioterapia z zastosowaniem rytuksymabu.

[Źródło: stanowisko prof. Kuliczkowskiego, [REDACTED]]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla rytuksymabu w podaniu podskórnym stosowanego w wnioskowanych wskazaniach w analizie wnioskodawcy wskazano lek MabThera w podaniu dożylnym (RTX i.v.). Założenie takie jest zgodne z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. Zestawienie informacji o wyborze komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 21. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
MabThera w podaniu dożylnym (RTX i.v.)	Lek uwzględniony jako komparator ze względu na fakt bycia: - aktualną praktyką kliniczną stosowaną w Polsce - opcją terapeutyczną obecnie finansowaną ze środków publicznych w Polsce	Wybór zasadny.
Bendamustyna	Obecnie finansowana w Polsce ze środków publicznych w leczeniu chłoniaków niezmierniczych (w ramach programu lekowego); nie stanowi jednak alternatywy dla rytuksymabu w podaniu podskórnym, ponieważ, zgodnie z założeniami programu lekowego dla bendamustyny, jest ona stosowana u pacjentów opornych na leczenie rytuksymabem.	

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie źródeł informacji medycznej, zarówno najważniejszych baz informacji medycznej takich jak MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library, jak również rejestrów badań klinicznych i stron wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, a także towarzystw naukowych właściwych dla typu ocenianego świadczenia. Wyszukiwanie doniesień naukowych w bazach danych przeprowadzono w dniach 16 grudnia 2013 r. oraz 27 stycznia 2014 r. (w zależności od źródła informacji medycznej). Bazy informacji medycznej z zastosowaniem tych samych strategii wyszukiwania przeszukano ponownie 21 marca 2014 r. w celu aktualizacji wyników wyszukiwania.

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 5 885 doniesień naukowych (w tym powtarzające się pozycje). Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz streszczeń, kwalifikując do dalszej analizy 43 doniesienia naukowe. Następnie przeszukano odniesienia bibliograficzne wstępnie włączonych prac, nie odnajdując żadnych dodatkowych pozycji spełniających kryteria włączenia do analizy. Dnia 21 marca 2014 r. ponownie przeszukano bazy informacji medycznej z zastosowaniem tych samych strategii wyszukiwania w celu aktualizacji analizy, odnajdując 3 dodatkowe doniesienia naukowe spełniające kryteria włączenia. Łącznie, spośród 46 prac, 3 randomizowane badania kliniczne opisane w 6 doniesieniach naukowych (badania SparkThera, SABRINA i MABCUTE), **2 opracowania wtórne**, 8 badań klinicznych w toku oraz 2 komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu spełniało kryteria włączenia do analizy, natomiast 10 doniesień naukowych zostało wykluczonych z analizy.

W celu odnalezienia badań klinicznych oraz opracowań wtórnych służących do przeprowadzenia analizy klinicznej zaprojektowano strategię wyszukiwania, która wg oceny Agencji zawiera właściwie określone słowa kluczowe dotyczące populacji i interwencji, połączone prawidłowymi operatorami logicznymi Boole'a.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników przeglądu, w dniach 6-7 października 2014 r., w AOTM przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące i kontrolne dowodów wtórnych, dotyczących leczenia chłoniaków niezmierniczych rytuksymabem w podaniu podskórnym. W jego wyniku zidentyfikowano 3 publikacje potencjalnie spełniające kryteria włączenia: **Salar 2014** (wyniki badania pierwotnego SparkThera), **Rule 2014** (opisująca 'time and motion study', które było wykonywane równolegle w 3 ośrodkach uczestniczących w badaniu MABCUTE) oraz **Bittner 2013** (praca pogładowa).

Obydwa opracowania wtórne wskazane w AKL wnioskodawcy (Bittner 2012, Shpilberg 2013) są jedynie pracami pogładowymi, które opisują drugą część badania SparkThera (ustalającego dawkę RTX s.c.) oraz badanie SABRINA. Brak jednak syntezy jakościowej lub ilościowej wyników. Opracowania nie zawierają żadnych danych, które nie byłyby uwzględnione w odnośnych badaniach pierwotnych, dlatego nie będą osobno opisywane. Dotyczy to również opracowań zidentyfikowanych przez analityków AOTM, przy czym praca Rule 2014 nie dotyczy efektów zdrowotnych rytuksymabu s.c., lecz wskazuje na wykazaną w uczestniczących brytyjskich ośrodkach oszczędność kosztów i czasu personelu medycznego w związku ze stosowaniem rytuksymabu s.c. w porównaniu z rytuksymabem i.v.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy AKL wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) rytuksymabu (MabThera) w podaniu podskórnym (RTX s.c.) w leczeniu chorych na niezmiernicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki niezmiernicze rozlane z dużych komórek B zgodnie ze wskazaniem do stosowania

określonymi w ChPL MabThera w podaniu podskórnym, a także porównanie efektywności klinicznej RTX s.c. względem refundowanej technologii opcjonalnej - rytuksymabu (MabThera) w podaniu dożylnym (RTX i.v.).

W ramach prac nad analizą kliniczną w pierwszej kolejności sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych do analizy, następująco:

- opracowano strategię wyszukiwania odpowiednią do zdefiniowanego problemu klinicznego,
- przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych w wybranych źródłach informacji medycznej,
- dokonano selekcji odnalezionych doniesień naukowych (na podstawie kryteriów włączenia / wykluczenia),
- przygotowano formularze do ekstrakcji wyników oraz oceny badań klinicznych,
- scharakteryzowano oraz oceniono jakość i homogeniczność dostępnych doniesień naukowych,
- wyekstrahowano wyniki wszystkich włączonych badań klinicznych,
- przeprowadzono analizę wyników oraz analizę w podgrupach,
- opracowano podsumowanie wyników oraz wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcja danych odbywały się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do wyszukiwania informacji medycznych, który zawierał m.in. kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wszystkich doniesień naukowych, które dotyczą rozpatrywanego problemu zdrowotnego i spełniają kryteria włączenia do analizy. Poszukiwano już istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych, a także badań pierwotnych. Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- The Cochrane Library,
- baza MEDLINE (przeszukanie przez PubMed),
- baza EMBASE (Elsevier Science BV),
- strony agencji HTA, w tym wybranych instytucji zrzeszonych w INAHTA oraz pozostałe bazy i strony organizacji:
 - *Trip Database*,
 - *National Guideline Clearinghouse* (NGC),
 - *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN),
 - *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
 - *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
 - *NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment* (NETSCC, HTA),
 - *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE),
 - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH),
 - *Scottish Medicines Consortium* (SMC); *NHS Scotland*,
 - *National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre* (NIHR-HSC),
 - Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM),
 - *Haute Autorite de Sante* (HAS),
 - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC);
- strony rejestrów badań klinicznych:
 - rejestr badań klinicznych – *ClinicalTrials.gov*,
 - rejestr badań RCT: *ISRCTN Register* – *isrctn.org*,
- strony towarzystw naukowych właściwych dla typu ocenianego świadczenia:
 - *American Society of Clinical Oncology* (ASCO),
 - *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN),
 - *European Society for Medical Oncology* (ESMO),
 - *American Cancer Society* (ACS),
 - *American Society of Hematology* (ASH),
 - *The Leukemia & Lymphoma Society* (LLS),

- *Lymphoma Association*,
- *Lymphoma Research Foundation* (LRF),
- *Lymphoma Coalition* (LC),
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK),
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT),
- strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych:
 - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
 - Europejska Agencja Leków – *European Medicines Agency* (EMA),
 - agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – *Food and Drug Administration* (FDA).

By odnaleźć wszystkie doniesienia naukowe, spełniające kryteria włączenia do analizy, wykorzystano w AKL wnioskodawcy również odniesienia bibliograficzne zawarte w odnalezionych publikacjach, a także przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi i korzystano z materiałów dostarczonych przez zleceniodawcę analizy. Przy wyszukiwaniu uwzględniono zarówno badania, których wyniki zostały opublikowane (pełne teksty oraz doniesienia konferencyjne), jak również prace, których wyników nie opublikowano do tej pory (badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań; materiały uzyskane od zleceniodawcy analizy), dzięki temu zmniejszono ryzyko nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu ze względu na błąd publikacji.

Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych pod względem ich przydatności do analizy (spełnianie przyjętych kryteriów) przeprowadzono etapowo. Na początku dokonano selekcji na podstawie abstraktów i tytułów (włączano wszystkie prace uznane za spełniające kryteria włączenia przez co najmniej jednego analityka), a następnie na podstawie pełnych tekstów publikacji (włączano prace uznane za przydatne przez dwóch analityków; w przypadku braku zgodności, decyzja była podejmowana w drodze konsensusu). Selekcja badań dokonywana była na podstawie przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriów włączenia i wyłączenia.

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 16 grudnia 2013 r. oraz 27 stycznia 2014 r. w zależności od źródła informacji medycznej. Ponowne przeszukanie wszystkich źródeł informacji medycznej z zastosowaniem tych samych strategii wyszukiwania przeprowadzono 21 marca 2014 r. w celu aktualizacji wyników wyszukiwania.

Po weryfikacji odnalezionych prac do AKL wnioskodawcy włączono 46 prac - opisujące 3 randomizowane badania kliniczne (badania SparkThera, SABRINA i MABCUTE) opisane w 6 doniesieniach naukowych, 2 opracowania wtórne, 8 badań klinicznych w toku oraz 20 komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu.

W wyniku przeprowadzonego w AOTM wyszukiwania aktualizującego zidentyfikowano publikacje: **Salar 2014**, która odnosiła się do badania SparkThera, **Rule 2014** – badanie prowadzone równoległe do badania MABCUTE oraz **Bittner 2013** – praca poglądowa (patrz rozdział 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne).

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Selekcji dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 22. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym oraz pacjenci z nieziarniczym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B*.	-	Brak uwag
Interwencja	Produkt leczniczy MabThera 1 400 mg w podaniu podskórnym zgodnie z zalecanymi schematami dawkowania dla poszczególnych wskazań do stosowania, opisanymi w ChPL MabThera s.c.	Rytuksymab w podaniu podskórnym, który był podawany w innej dawce niż ta określona w ChPL MabThera s.c. (1400 mg na	

		jedno podanie).	
Komparatory	Produkt leczniczy MabThera w podaniu dożylnym (RTX i.v.).	-	
Punkty końcowe	<p>W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> · stężenie minimalne leku (C_{trough}), · pole powierzchni pod krzywą koncentracji (AUC), · zgony, w tym zgony związane z leczeniem, · progresja choroby, · odpowiedź na leczenie ogółem (OR), · całkowita odpowiedź na leczenie (CR), · całkowita odpowiedź na leczenie niepotwierdzona (CRu), · częściowa odpowiedź na leczenie (PR), · utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności, · utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, · przerwanie lub modyfikacja terapii RTX, · działania niepożądane ogółem, · ciężkie działania niepożądane (<i>serious</i> AEs), · poważne działania niepożądane (<i>severe</i> AEs), · działania niepożądane związane z leczeniem, · reakcje związane z podaniem leku (ARR), · poszczególne działania niepożądane, w tym działania niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia objawów, · immunogenność, · parametry farmakodynamiczne. 	-	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> · randomizowane badania kliniczne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa) oraz inne badania kliniczne, w tym badania bez grupy kontrolnej (poszerzona ocena bezpieczeństwa); · raporty HTA i przeglądy systematyczne spełniające kryteria systematyczności opisane przez Cook 1997 oraz inne opracowania wtórne (przeglądy niesystematyczne i prace poglądowe dotyczące ocenianej interwencji) w przypadku braku przeglądów systematycznych. 	-	
Inne kryteria	<p>Prace opublikowane w postaci pełnego tekstu, jak również badania kliniczne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego. Uwzględniono także materiały, które otrzymano od zlecniodawcy analizy. Do analizy włączane były wszystkie badania kliniczne bez względu na poziom wiarygodności i jakości ocenianej interwencji) w przypadku braku przeglądów systematycznych.</p> <p>Wyszukiwanie badań dotyczyło publikacji w językach angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.</p>	-	

* W ramach analizy klinicznej wyodrębniono następujące subpopulacje pacjentów: (1) wcześniej nieleczeni, dorośli pacjenci chorzy na chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania; (2) wcześniej nieleczeni, dorośli pacjenci chorzy na chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące, kwalifikujący się do leczenia podtrzymującego; (3) dorośli pacjenci chorzy na chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące, kwalifikujący się do leczenia podtrzymującego; (4) chorzy na chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię bądź drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii; (5) dorośli pacjenci chorzy na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji publikacji, do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badanie kliniczne porównujące stosowanie rytuksymabu s.c. z:

- rytuksymabem i.v. (w dawce 375 mg/m² i.v.) - badania SparkThera i SABRINA;
- obserwacją - badanie MABCUTE.

Odnalezione badania randomizowane to prace wielośrodkowe i zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych są to poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). Wszystkie 3 badania to prace typu *open-label* (brak zaślepienia). W badaniach uczestniczyli pacjenci chorzy na niezmiernicze chłoniaki grudkowe (jedynie do badania MABCUTE byli włączani ogólnie chorzy na indolentne NHL, z czego 61% z FL). We wszystkich pracach przedstawiono informacje dotyczące odsetka pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem. W ocenie wiarygodności z wykorzystaniem skali Jadad jakość pracy SABRINA oceniono na 3 punkty (na 5 możliwych), natomiast badania SparkThera i MABCUTE na 2 punkty.

Szczegółowy opis metodologii włączonych do przeglądu badań znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 23. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie		SparkThera	SABRINA**	MABCUTE***
Źródło finansowania		F. Hoffmann-La Roche	F. Hoffmann-La Roche	F. Hoffmann-La Roche
Metodyka	Typ badania:	RCT, faza Ib	RCT, faza III	RCT, faza IIIb
	Opis metody randomizacji:	Randomizacja w stosunku 1:1 ze stratyfikacją	Randomizacja centralna, komputerowa, blokowa w stosunku 1:1 ze stratyfikacją / za pomocą dynamicznego algorytmu Pocock and Simon	Brak opisu randomizacji
	Zaślepienie:	<i>open-label</i>	<i>open-label</i>	<i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza:	<i>non-inferiority</i>	<i>non-inferiority</i>	Brak danych
	Analiza wyników:	Farmakokinetyka: bd. Bezpieczeństwo: mITT;	Farmakokinetyka: PP Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: mITT	Bezpieczeństwo: mITT
Okres leczenia:	okres leczenia podtrzymującego: planowany: do 2 lat.	okres leczenia indukcyjnego: 24 tygodnie (maksymalnie 8 cykli; RTX podawany co 3 tyg.) okres leczenia podtrzymującego: do 24 miesięcy (12 dawek; RTX podawany co 8 tyg.)	planowany okres interwencji: do czasu wystąpienia progresji choroby	

Badanie		SparkThera	SABRINA**	MABCUTE***
	Okres obserwacji:	okres obserwacji: do 9 miesięcy po podaniu ostatniej dawki RTX (co 3 miesiące).	planowany okres obserwacji: do 96 tygodni od zakończenia terapii podtrzymującej	planowany okres obserwacji: do czasu wystąpienia progresji choroby
	Opis utraty chorych z badania:	Pełny opis utraty chorych; Okres obserwacji nie został ukończony przez: RTX s.c. – 13 (16,9%) RTX i.v. – 17 (22,1%)	Pełny opis utraty chorych; Okres obserwacji nie został ukończony przez: RTX s.c. – 7 (11,1%) RTX i.v. – 6 (9,4%)	24 (11%) pacjentów przerwało terapię indukcyjną, a 2 pacjentów przerwało terapię podtrzymującą
	Skala Jadad:	2/5	3/5	2/5
	Klasyfikacja AOTM:	IIA	IIA	IIA
	Liczba ośrodków:	Wieloośrodkowe (62 ośrodki); międzynarodowe (22 kraje).	Wieloośrodkowe (67 ośrodków); międzynarodowe (23 kraje).	Wieloośrodkowe (174 ośrodków); międzynarodowe (24 kraje).
Interwencje	Interwencja	Rytuksymab s.c. w terapii podtrzymującej: w pierwszym cyklu RTX 375 mg/m ² dożylnie, następnie RTX 1 400 mg podskórnie co 2 lub 3 miesiące (II etap badania)*	Rytuksymab s.c. [w pierwszym cyklu RTX 375 mg/m ² i.v., następnie 7 cykli RTX 1 400 mg s.c. w skojarzeniu z chemioterapią CHOP lub CVP co 3 tygodnie (maksymalnie 8 cykli)] – I etap badania SABRINA. U pacjentów, u których uzyskano co najmniej odpowiedź częściową terapia podtrzymująca RTX 1 400 mg s.c. co 8 tygodni przez okres do 24 miesięcy – II etap badania SABRINA.	Rytuksymab s.c. Terapia indukcyjna - w pierwszym cyklu RTX 375 mg/m ² i.v., następnie 7 cykli RTX 1 400 mg s.c. w skojarzeniu z chemioterapią co 3-4 tygodnie (maksymalnie 8 cykli). Przedłużona terapia podtrzymująca: po zakończeniu 2-letniego okresu leczenia podtrzymującego u pacjentów, u których utrzymano CR lub PR - RTX s.c. w dawce 1 400 mg co 8 tygodni do czasu progresji)
	Komparator	Rytuksymab i.v. w terapii podtrzymującej: RTX 375 mg/m ² dożylnie co 2 lub 3 miesiące (II etap badania)	Rytuksymab i.v. [8 cykli RTX 375 mg/m ² i.v. w skojarzeniu z chemioterapią CHOP lub CVP co 3 tygodnie (maksymalnie 8 cykli)] – I etap badania SABRINA. U pacjentów, u których uzyskano co najmniej odpowiedź częściową terapia podtrzymująca RTX 375 mg/m ² i.v. co 8 tygodni przez okres do 24 miesięcy – II etap badania SABRINA.	Obserwacja (etap 2) (po zakończeniu 2-letniego okresu leczenia podtrzymującego u pacjentów, u których utrzymano CR lub PR - brak dalszego leczenia)
Populacja	Kryteria włączenia:	1.wiek ≥18 lat; 2.histologicznie potwierdzony CD20-dodatni FL w stopniu 1, 2 lub 3a, wymagający podjęcia leczenia; 3.FL wcześniej nieleczony lub	1.wiek ≥18 lat; 2.histologicznie potwierdzony CD20-dodatni, FL w stopniu 1, 2 lub 3a; 3.brak wcześniejszej terapii; 4.stan sprawności w skali ECOG ≤2;	1.wiek ≥18 lat; 2.histologicznie potwierdzony CD20-dodatni, indolentny NHL zgodnie z klasyfikacją WHO; 3.nawrót choroby lub oporność na leczenie po zastosowaniu ≥1 linii leczenia obejmującej

Badanie	SparkThera	SABRINA**	MABCUTE***
	<p>nawrót choroby; 4.uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej po terapii indukcyjnej opartej na RTX i.v.;</p> <p>5.ukończenie terapii indukcyjnej oraz przyjęcie ≥ 1 dawki RTX i.v. w ramach terapii podtrzymującej w okresie 16 tyg. od zakończenia terapii indukcyjnej;</p> <p>6.stan sprawności w skali ECOG ≤ 2.</p>	<p>5.chorzy, spełniający ≥ 1 z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> · występowanie dużych zmian węzłowych lub pozawęzłowych (<i>bulky disease</i>) – ≥ 1 zmiana ≥ 7 cm, · zajęcie węzłów chłonnych w min. 3 lokalizacjach (średnica >3 cm), <ul style="list-style-type: none"> · objawowe powiększenie śledziony, · ucisk na organy wewnętrzne spowodowany guzem, · wysięk opłucnowy lub otrzewnowy, · podniesione stężenie LDH lub $\beta 2$-mikroglobuliny w surowicy powyżej górnej granicy normy, · objawy typu B (gorączka, nocne poty i utrata masy ciała); <p>6.przewidywana dalsza długość życia ≥ 6 miesięcy;</p> <p>7. mierzalne zmiany chorobowe w dwóch wymiarach w obrazie TK lub MRI;</p> <p>8. prawidłowe parametry hematologiczne w okresie 28 dni przed randomizacją.</p>	<p>immunoterapię i/lub chemioterapię i/lub radioterapię;</p> <p>4.stan sprawności w skali ECOG ≤ 2;</p> <p><u>Dodatkowe kryteria kwalifikacji do Terapii Podtrzymującej II:</u></p> <p>5.ukończenie terapii indukcyjnej opartej na RTX (RTX co 3-4 tyg. przez 8 cykli - w 1 cyklu RTX 375 mg/m² i.v., następnie 7 cykli RTX s.c. w dawce 1400 mg) + 6 do 8 cykli standardowej chemioterapii) i 2-letniej terapii podtrzymującej RTX s.c. (u pacjentów, u których uzyskano co najmniej odpowiedź częściową RTX s.c. w dawce 1400 mg co 8 tygodni przez 24 miesiące);</p> <p>6.uzyskanie i utrzymanie CR lub PR po zakończeniu terapii indukcyjnej i 2-letniej terapii podtrzymującej.</p>
Kryteria wykluczenia:	<p>1.histologicznie potwierdzona transformacja z FL w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości lub typ NHL inny niż FL;</p> <p>2.zajęcie ośrodkowego układu nerwowego;</p> <p>3.inna niż FL choroba nowotworowa, która mogłaby wpływać na zakłócenie protokołu badawczego lub interpretację wyników;</p> <p>4.poważna operacja w okresie 4 tyg. przed włączeniem do badania (z wyj. biopsji węzła chłonnego).</p>	<p>1. FL w stopniu 3b</p> <p>2. transformacja z FL w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości;</p> <p>3.typ NHL inny niż FL;</p> <p>4.choroba (również w historii) ośrodkowego układu nerwowego;</p> <p>5.terapia kortykosteroidami w okresie ostatnich 4 tyg., chyba że dawka <20 mg/dobę ekwiwalentu prednizonu.</p>	<p>1.transformacja z FL w chłoniaka o dużym stopniu złośliwości;</p> <p>2.chłoniak agresywny (np. chłoniak z komórek płaszczą);</p> <p>3.zajęcie (również w historii) ośrodkowego układu nerwowego;</p> <p>4.inna niż FL choroba nowotworowa w okresie ostatnich 5 lat z wyj. prawidłowo leczonego nieczerniakowego raka skóry lub raka <i>in situ</i> szyjki macicy, raka szyjki macicy w stopniu $\leq 1b$, raka piersi <i>in situ</i> lub raka prostaty w stadium T1c, jeśli intencją terapii było wyleczenie oraz brak nawrotów i przerzutów choroby w okresie ≥ 2 lat przed włączeniem do badania;</p> <p>5.nieprawidłowe funkcje wątroby lub nerek; nieprawidłowe parametry hematologiczne;</p> <p>6.zakażenie wirusem HIV;</p> <p>7. aktywne i/lub poważne infekcje (gruźlica, sepsa, zakażenie oportunistyczne, aktywne zapalenie wątroby typu B lub C);</p> <p>8.kobiety w ciąży lub karmiące.</p>
Liczebność grup:	mITT=154 (etap II badania)*	ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do grup)	mITT= 216 (do 16.01.2013)

Badanie		SparkThera	SABRINA**	MABCUTE***
		n (RTX i.v.) = 77 n (RTX s.c.) = 77	– RTX s.c.=63, RTX i.v.=64 mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do grup, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianej interwencji/komparatora) – RTX s.c.=63, RTX i.v.=64 PP (wszyscy pacjenci, dla których dostępne były wyniki farmakokinetyczne) – RTX s.c.= 54, RTX i.v.=48	
Punkty końcowe	Pierwszorzędowy punkt końcowy	Parametry farmakokinetyczne (C_{trough}).	Parametry farmakokinetyczne (C_{trough}).	Czas przeżycia wolny od progresji choroby – PFS (ang. <i>Progression Free Survival</i>)
	Drugorzędowe punkty końcowy	Parametry farmakokinetyczne (AUC); bezpieczeństwo (AEs ogółem, ciężkie AEs, poważne AEs, ARR, AEs prowadzące do przerwania/modyfikacji leczenia, poszczególne AEs, utrata pacjentów), immunogenność, parametry laboratoryjne (m.in. deplecja limfocytów z krwi obwodowej).	Parametry farmakokinetyczne (AUC), odpowiedź na leczenie ogółem (OR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), całkowita odpowiedź na leczenie niepotwierdzona (CRu), odpowiedź częściowa (PR), progresja choroby, zgony, AEs ogółem, ciężkie AEs, poważne AEs, ARR, AEs prowadzące do przerwania / modyfikacji leczenia, poszczególne AEs, utrata pacjentów z badania, immunogenność, parametry laboratoryjne (m.in. deplecja limfocytów z krwi obwodowej).	Ocena bezpieczeństwa (AEs, ciężkie AEs, poważne AEs, ARR); przeżycie wolne od zdarzenia – EFS (ang. <i>Event-Free Survival</i>), czas do kolejnego leczenia chłoniaka – TTNLT (ang. <i>Time To Next Lymphoma Treatment</i>), całkowite przeżycie – OS (ang. <i>Overall Survival</i>), całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie – ORR (ang. <i>Overall Response Rate</i>), PR, CR.

* Badanie SparkThera było dwuetapowe. W pierwszym etapie pacjenci otrzymywali RTX s.c. w różnych dawkach/m² powierzchni ciała (ocena parametrów farmakokinetycznych) i została ustalona wielkość dawki RTX s.c. stosowana w drugim etapie badania klinicznego (1 400 mg RTX s.c.; dawka stała, niezależna od powierzchni ciała pacjenta). Wyników pierwszego etapu nie uwzględniono w niniejszej analizie (z powodu niezgodności z kryteriami włączenia).

** SABRINA to badanie dwuetapowe. Obecnie dostępne są wyniki pierwszego etapu badania (terapia indukcyjna). Charakterystykę badania i wyniki uzyskano z publikacji pełnotekstowej, w której przedstawiono wyniki na 12 VI 2012 r.

*** Głównym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa przedłużonej terapii podtrzymującej RTX s.c. stosowanej do momentu progresji choroby (wskazanie niezgodne z wnioskowanym) w porównaniu z 2-letnią terapią podtrzymującą RTX s.c.

Bd. – brak danych; OR (*Overall Response*) – odpowiedź na leczenie ogółem; CR (*Complete Response*) – całkowita odpowiedź na leczenie; CRu (*Complete Response unconfirmed*) – całkowita odpowiedź na leczenie niepotwierdzona; PR (*Partial Response*) – odpowiedź częściowa.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do podstawowej oceny bezpieczeństwa, parametrów farmakokinetycznych i/lub skuteczności klinicznej leku MabThera we wnioskowanych wskazaniach wykorzystano trzy wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych porównujące stosowanie rytuksymabu s.c. z rytuksymabem i.v. (SparkThera i SABRINA) lub z obserwacją kliniczną (badanie MABCUTE). Tylko w badaniu SABRINA przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności rytuksymabu s.c.

We wszystkich trzech badaniach przedstawiono szczegółowe dane dotyczące liczby pacjentów utraconych z badania. Wszystkie badania były niezaślepiene (badania otwarte / *open-label*). W badaniach SparkThera i MABCUTE nie opisano metody randomizacji. W związku z tym badania uzyskały 2 punkty w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia. Natomiast w badaniu SABRINA podano szczegółowe informacje na temat metody randomizacji, z powodu czego badanie uzyskało 3 punkty w skali Jadad. W badaniach SparkThera oraz SABRINA testowano hipotezę badawczą typu *non-inferiority*, w publikacji Rule 2013 opisującej wstępne wyniki analizy bezpieczeństwa badania MABCUTE brak danych na temat hipotezy badawczej.

Kryteria włączenia do badania obejmowały wcześniej nieleczonych pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym w 1, 2 lub 3a stopniu klinicznego zaawansowania (badania SparkThera i SABRINA) lub pacjentów z nawrotem choroby lub opornością na leczenie (SparkThera i MABCUTE¹). Do żadnego badania nie byli włączeni pacjenci z DLBCL.

Łącznie w 3 włączonych do analizy badaniach klinicznych uczestniczyło 497² dorosłych pacjentów, którzy zostali poddani leczeniu w wieku 20-90 lat [średnia wieku pacjentów w badaniu SparkThera wyniosła 56 lat, SABRINA – 63-64 lata, MABCUTE – 64,5], z czego 127 pacjentów w badaniu SABRINA (63 chorych poddano terapii RTX s.c.), 154 chorych w badaniu SparkThera (77 pacjentów poddano terapii RTX s.c.) oraz 216 pacjentów w badaniu MABCUTE (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę RTX s.c.).

We wszystkich badaniach zastosowano analizy typu **MITT** do analizy wyników bezpieczeństwa; **ITT/MITT**³ do analizy wyników skuteczności oraz **PP** do analizy wyników w zakresie farmakokinetyki (w badaniu SABRINA).

Wśród badań włączonych do analizy głównej są badania przeprowadzone w części na polskiej populacji. Badanie **SparkThera** zostało przeprowadzone w ośrodkach w Argentynie, Australii, Brazylii, Kanadzie, Czechach, Danii, Ekwadorze, Finlandii, Francji, Izraelu, Włoszech, Korei, Meksyku, Norwegii, **Polsce**, Peru, Rosji, Słowacji, Hiszpanii, Szwecji, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii. Badanie **SABRINA** w Australii, Belgii, Bośni i Hercegowinie, Brazylii, Bułgarii, Kanadzie, Kolumbii, Krecie, Danii, Finlandii, Francji, Gruzji, Niemczech, Grecji, Włoszech, Macedonii, Jugosławii, Malezji, Meksyku, Nowej Zelandii, Peru, Rumuni, Rosji, Serbii, Singapurze, Słowenii, Południowej Afryce, Hiszpanii, Tajlandii, Turcji oraz Wielkiej Brytanii. Natomiast badanie **MABCUTE** - Albanii, Argentynie, Austrii, Brazylii, Bułgarii, Kolumbii, Ekwadorze, Egipcie, Francji, Niemczech, Grecji, Węgrzech, Włoszech, Litwie, Norwegii, Rumunii, Rosji, Słowenii, Słowacji, Hiszpanii, Szwecji, Szwajcarii, Turcji i Wielkiej Brytanii.

[Źródło: <http://clinicaltrials.gov>]

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- „Dwa spośród trzech badań klinicznych uwzględnionych w analizie nie zostały zakończone (SABRINA, MABCUTE). Dodatkowo w przypadku dwóch prac (SparkThera, MABCUTE) analiza opiera się na danych, które zostały opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych, co utrudnia m.in. pełną ocenę wiarygodności metodycznej badań oraz szerszą analizę wyników. Wyniki badania

¹ W badaniu MABCUTE brali udział pacjenci z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, z której to populacji 61% chorych stanowili pacjenci z chłoniakiem grudkowym. We wstępnej analizie bezpieczeństwa nie wydzielono wyników dla subpopulacji pacjentów z FL.

² Dane zgodne z aktualnymi publikacjami (aktualne na dzień 15.10.2014 r.). Z 3 badań włączonych do analizy 2 są badaniami w toku (do badania MABCUTE są obecnie jeszcze rekrutowani pacjenci). Docelowo (zgodnie z informacjami z <http://clinicaltrials.gov>) w badaniu MABCUTE ma brać udział 700 pacjentów, a w badaniu SABRINA – 410.

³ W badaniu SABRINA wszyscy zrandomizowani pacjenci (populacja ITT) otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (populacja MITT).

SABRINA opublikowano w formie pełnotekstowej i dotyczą one pierwszej fazy badania, w której oceniano efektywność kliniczną terapii indukcyjnej. Dotychczas brak wyników dla dłuższego okresu obserwacji, aczkolwiek należy zauważyć, że obecny okres obserwacji był wystarczający do przeprowadzenia oceny parametrów farmakokinetycznych, będącej głównym celem badań SABRINA oraz SparkThera.”

- „Głównym celem badawczym w pracach SABRINA i SparkThera była ocena parametrów farmakokinetycznych oraz bezpieczeństwa. W badaniach zastosowano podejście zwane *pharmacokinetic-based bridging*, które zakłada, że wykazując, iż rytuksymab w podaniu podskórnym nie jest gorszy niż rytuksymab w podaniu dożylnym w zakresie odpowiednich parametrów farmakokinetyki, wyniki te można odnieść na skuteczność kliniczną (podejście takie jest uprawnione i w oparciu o nie zarejestrowany został przez EMA rytuksymab s.c.). Tylko w badaniu SABRINA przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności rytuksymabu s.c. w oparciu o kliniczne punkty końcowe takie jak: odpowiedź na leczenie oraz progresja choroby.”
- „Próba we włączonych badaniach została skalkulowana w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było stężenie leku i była stosunkowo duża liczebnie, biorąc pod uwagę wskaźniki zapadalności na chłoniaka grudkowego, jednakże w przypadku przeprowadzonych analiz w poszczególnych podgrupach (pacjenci z różną wielkością powierzchni ciała) liczba pacjentów uwzględnionych w analizie mogła być niewystarczająca. Drugi etap badania SABRINA jest właściwie zakończony i pod koniec 2014 r. należy się spodziewać publikacji zawierającej dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla dodatkowych 280 pacjentów.”
- „Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu s.c. u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B oraz u wcześniej leczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym podawanych terapii indukcyjnej rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią. Skuteczność rytuksymabu s.c. w tych populacjach została potwierdzona w oparciu o tzw. podejście *clinical bridging*, które zakłada, że potwierdzając skuteczność leku dla jednego ze wskazań, uzyskane wyniki można odnieść do pozostałych subpopulacji pacjentów, w których dany lek może być stosowany (podejście to jest akceptowane przez EMA). Badania dotyczące oceny efektywności klinicznej rytuksymabu s.c. u pacjentów z DLBCL są obecnie prowadzone, ale ich wyniki nie są jeszcze dostępne (przewidywany termin zakończenia pierwszego z nich to sierpień 2016 r.)”

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- Poza ograniczeniami wskazanymi powyżej należy zwrócić uwagę, że wszystkie badania włączone do analizy sponsorowane były przez firmę Roche;
- Wnioskodawca ocenia, iż „ze względu na krótszy czas podania rytuksymabu s.c. oraz porównywalny profil bezpieczeństwa i skuteczność względem rytuksymabu i.v., ta forma terapii wydaje się wygodniejsza dla pacjenta oraz personelu medycznego, jak również może wpływać na poprawę jakości życia pacjentów oraz może prowadzić do oszczędności w systemie ochrony zdrowia.” Żadne z badań włączonych do analizy nie zawiera jakiegokolwiek oceny jakości życia. Wnioskodawca nie podaje także żadnych dodatkowych wyników dotyczących jakości życia.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Przedstawienie wyników w analizie przedłożonej przez wnioskodawcę jest kompletne i przejrzyste. W ramach analizy odnaleziono trzy randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy, jednak aktualnie dostępne są tylko wstępne wyniki analizy bezpieczeństwa z badania MABCUTE. Z dwóch badań dla których dostępne są wyniki jedno RCT dotyczy rytuksymabu s.c. w terapii indukcyjnej oraz jedno RCT dotyczy rytuksymabu s.c. w terapii podtrzymującej, dlatego przeprowadzenie kumulacji ilościowej wyników (metaanaliza) było niemożliwe.

Ze względu na fakt, iż większość istniejących badań RCT jest w toku (przeważnie w trakcie rekrutacji pacjentów) i/lub pełne artykuły z aktualnymi wynikami tych badań nie zostały opublikowane – dostępna jest ograniczona liczba dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu s.c. w terapii chłoniaków nieziarniczych grudkowych (brak jakichkolwiek danych dla chłoniaków rozlanych). Dostępne na dzień składania wniosku dane zostały zaprezentowane w formie tabelarycznej oraz opisowej. Podczas przeprowadzonej weryfikacji nie stwierdzono istotnych błędów w ekstrakcji danych. W sytuacjach gdzie było to możliwe dane zostały zaktualizowane o wyniki dostępne z publikacji opublikowanych po złożeniu wniosku.

W odniesieniu do wyników badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych obliczono parametry względne (**RR** – ryzyko względne dla negatywnych punktów końcowych; **RB** – korzyść względna dla

pozytywnych punktów końcowych) i parametry bezwzględne (**RD** – ang. *Risk Difference* – bezwzględna różnica ryzyka; **NNT** – *Number Needed to Treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego; **NNH** – *Number Needed to Harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Szczegółowe wyniki wraz z obliczonymi parametrami względnymi i bezwzględnymi zestawiono w odniesieniu do danego dychotomicznego punktu końcowego w formie tabelarycznej. Dla punktów końcowych ciągłych (C_{trough} , AUC) w badaniach przedstawiono wartości średnich geometrycznych oraz wartości współczynników średnich geometrycznych wraz z 90% przedziałami ufności, a także wartości średnich arytmetycznych wraz z wartością **SD** (na podstawie tych wyników obliczono wartość średniej różnicy pomiędzy grupami – **MD** [ang. *Mean Difference*] wraz z 95% przedziałem ufności). Wyniki prac w odniesieniu do danego ciągłego punktu końcowego zestawiono również w formie tabelarycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z programu StatsDirect (wersja 2.8.0) oraz MS Excel 2010.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Parametry farmakokinetyczne – badania SABRINA i SparkThera

W badaniach SparkThera i SABRINA określano stężenie leku w surowicy krwi za pomocą parametrów: stężenie minimalne (C_{trough}) oraz pole powierzchni pod krzywą koncentracji (AUC, *Area Under The Curve*). Te parametry farmakokinetyczne zostały wybrane, by potwierdzić bezpieczeństwo (i skuteczność w badaniu SABRINA) rytuksymabu w podaniu podskórnym, ponieważ wykazano, iż C_{trough} rytuksymabu oraz AUC dla rytuksymabu korelują z wynikami parametrów klinicznych odnoszących się do efektywności klinicznej (podejście zwane *pharmacokinetic bridging*), natomiast takich zależności nie zaobserwowano w odniesieniu do parametrów farmakokinetycznych takich jak stężenie maksymalne (C_{max}) rytuksymabu.

W AKL wnioskodawcy przyjęto także podejście zwane *clinical bridging*, na podstawie którego założono, że porównywalną skuteczność rytuksymabu s.c. i rytuksymabu i.v. w leczeniu jednej subpopulacji pacjentów (w tym przypadku: pacjentów z chłoniakiem grudkowym), można przełożyć na porównywalną skuteczność w odniesieniu do pozostałych subpopulacji, w których badana interwencja może być stosowana (w tym przypadku, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego MabThera s.c., leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B oraz skojarzona terapia indukcyjna u wcześniej leczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym). Podejście takie jest akceptowane przez EMA, co skutkowało zarejestrowaniem rytuksymabu s.c. w omówionych powyżej wskazaniach (pomimo braku badań na te subpopulacje).

W badaniu SABRINA ocenę parametrów farmakokinetycznych przeprowadzono dla populacji PP (*per protocol*), uwzględniając pacjentów, dla których dostępne były wyniki dla danego punktu końcowego. Przed 8 cyklem terapii indukcyjnej średnia geometryczna C_{trough} była wyższa w grupie rytuksymabu w podaniu podskórnym w porównaniu z grupą rytuksymabu w podaniu dożylnym. Współczynnik średnich geometrycznych ($C_{trough\ RTX\ s.c.} / C_{trough\ RTX\ i.v.}$) wynosił 1,62 [CI 90%: 1,36; 1,94]. Wykazano, że rytuksymab w podaniu podskórnym jest nie gorszy od rytuksymabu w podaniu dożylnym (*non-inferiority*) w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego – minimalne stężenie leku (C_{trough}).

Tabela 24. Wartości średniej C_{trough} i AUC dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych (badanie SABRINA)

Punkt końcowy	RTX s.c. + chemioterapia		RTX i.v. + chemioterapia		Współczynnik [90% CI]	Istotność statystyczna
	N	Średnia	N	Średnia		
C_{trough} [µg/ml]	54	134,58	48	83,13	Współczynnik=1,62 [1,36; 1,94]	<i>non-inferiority</i>
AUC [µg/dobę/ml]	55	3779	58	2734	Współczynnik=1,38 [1,24; 1,53]	<i>non-inferiority</i>

[Źródło: Davis 2014]

W badaniu SparkThera także zarejestrowano wyższy poziom C_{trough} w grupie rytuksymabu s.c. w porównaniu do grupy rytuksymabu i.v. (zarówno w podgrupie pacjentów leczonych terapią podtrzymującą co 2 miesiące, jak i co 3 miesiące). Współczynnik średnich geometrycznych ($C_{trough\ RTX\ s.c.} / C_{trough\ RTX\ i.v.}$) wynosił 1,24 [CI 90%: 1,02; 1,51] dla podgrupy leczonej co 2 miesiące oraz 1,12 [CI 90%: 0,86; 1,45] dla podgrupy leczonej co 3 miesiące. Wykazano, że rytuksymab w podaniu podskórnym jest nie gorszy od rytuksymabu w podaniu

dożylnym (*non-inferiority*) w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego – minimalne stężenie leku (C_{trough}).

Tabela 25. Wartości średniej C_{trough} i AUC dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL (badanie SparkThera)

Punkt końcowy	Współczynnik [90% CI]		Istotność statystyczna
	RTX podawany co 2 miesiące	RTX podawany co 3 miesiące	
C_{trough} [$\mu\text{g/ml}$]	1,24 [1,02; 1,51]	1,12 [0,86; 1,45]	<i>non-inferiority</i>
AUC [$\mu\text{g/dobę/ml}$]	1,35 [1,23; 1,49]	1,35 [1,23; 1,48]	<i>non-inferiority*</i>

* w odniesieniu do tego punktu końcowego nie określono w protokole badania granicy *non-inferiority* i przyjęto jej wartość, taką jak dla pierwszorzędowego punktu końcowego C_{trough} , na poziomie 0,8.

[Źródło: Salar 2012]

Na podstawie wyników badań SparkThera i SABRINA wykazano, że rytuksymab w dawce 1400 mg w podaniu podskórnym jest nie gorszy (*non-inferior*) niż rytuksymab w podaniu dożylnym w dawce 375 mg/m² w odniesieniu do parametrów farmakokinetycznych - stężenia leku w surowicy krwi określanego za pomocą stężenia minimalnego (C_{trough}) oraz pola powierzchni pod krzywą koncentracji (AUC, *Area Under The Curve*).

Analiza skuteczności – badanie SABRINA

Aktualnie wyniki dotyczące skuteczności rytuksymabu na podstawie badania MABCUTE nie zostały jeszcze opublikowane, dlatego też poniżej zostaną przedstawione jedynie wyniki badania SABRINA.

W ocenie analityków zaangażowanych w badanie kliniczne po zakończeniu terapii indukcyjnej rytuksymabem w podaniu podskórnym odpowiedź na leczenie ogółem (CR / CRu / PR) obserwowano u 57 spośród 63 pacjentów (90,5%), zaś w grupie podanej terapii rytuksymabem w podaniu dożylnym odpowiedź tą obserwowano u 54 spośród 64 pacjentów (84,4%). Analiza przeprowadzona przez niezależnych badaczy potwierdziła powyższe wyniki, wykazując również **nieistotne statystycznie różnice** pomiędzy grupami w odniesieniu do prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie ogółem (RB=1,07 [0,93; 1,25]) oraz uzyskania odpowiedzi całkowitej (RB=1,44 [0,76; 2,75]). Nie wykazano także **istotnych statystycznie różnic** pomiędzy grupami RTX s.c. i RTX i.v. w zakresie progresji oraz stabilizacji choroby.

Tabela 26. Odpowiedź na leczenie dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL (ocena na zakończenie terapii indukcyjnej)

Punkt końcowy	RTX s.c. + chemioterapia (n=63)		RTX i.v. + chemioterapia (n=64)	
	ocena analityków zaangażowanych w badanie kliniczne	niezależna ocena wyników	ocena analityków zaangażowanych w badanie kliniczne	niezależna ocena wyników
OR (<i>Overall response</i>) = CR, CRu i PR	57 (90%)	54 (86%)	54 (84%)	56 (88%)
CR (<i>Complete response</i>) = CR i CRu	29 (46%)	17 (27%)	19 (30%)	12 (19%)
PR (<i>Partial response</i>)	28 (44%)	37 (59%)	35 (55%)	44 (69%)
SD (<i>Stable disease</i>)	2 (3%)	4 (6%)	3 (5%)	1 (2%)
PD (<i>Progressive disease</i>)	0	2 (3%)	1 (2%)	0
Brak lub nieprawidłowy*	4 (6%)	3 (5%)	6 (9%)	7 (11%)

*Pacjenci z nieoceniającą, nieprawidłową lub brakującą analizą odpowiedzi byli klasyfikowani jako nieodpowiadający.

OR - odpowiedź ogółem, CR - całkowita odpowiedź na leczenie (potwierdzona i niepotwierdzona), PR - odpowiedź częściowa.

[Źródło: Davis 2014]

Analizowane były także wyniki uzyskane w podgrupach pacjentów podzielonych ze względu na powierzchnię ciała, płeć oraz zastosowany schemat chemioterapii indukcyjnej (CHOP, CVP). Dla żadnej z analizowanych podgrup pacjentów **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych. Na tej podstawie można przypuszczać, że ani powierzchnia

ciała, płęć, ani zastosowany schemat chemioterapii indukcyjnej nie wpływają na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ogółem lub odpowiedzi całkowitej na leczenie.

Obecnie nie są jeszcze dostępne wyniki analizy skuteczności badania MABCUTE, w którym oprócz odpowiedzi całkowitej i ogólnej odpowiedzi na leczenie są też oceniane: przeżycie wolne od zdarzenia – EFS (ang. *Event-Free Survival*), czas do kolejnego leczenia chłoniaka – TTNLT (ang. *Time To Next Lymphoma Treatment*), całkowite przeżycie – OS (ang. *Overall Survival*), całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie – ORR (ang. *Overall Response Rate*).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań RCT – SparkThera, SABRINA, MABCUTE

We wszystkich 3 badaniach RCT brało udział **497** pacjentów (SparkThera – 154, SABRINA – 127, MABCUTE⁴ – 216 pacjentów) i ta grupa chorych została włączona do analizy bezpieczeństwa (analiza mITT dla bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci zrandomizowani do grup, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianej interwencji/komparatora). Natomiast ocenianą interwencję otrzymało **356** pacjentów (SparkThera – 77, SABRINA – 63, MABCUTE – 216 pacjentów).

Immunogenność

W badaniu SparkThera tylko u jednego pacjenta (1,3%) w grupie rytuksymabu s.c. odnotowano pozytywny wynik testu na obecność ludzkich przeciwciał przeciwchimerycznych (HACA, ang. *Human Anti-Chimeric Antibodies*) na początku badania (przed podaniem leczenia - *predose*), a także w późniejszych testach w trakcie terapii. Wartości parametrów farmakokinetycznych dla tego pacjenta znajdowały się w oczekiwanym zakresie, a testy na obecność ludzkich przeciwciał przeciwłudzkich (HAHA, ang. *Human Anti-Human Antibodies*) były negatywne. Nie stwierdzono wpływu obecności przeciwciał przeciwchimerycznych na bezpieczeństwo terapii u tego pacjenta. U pięciu (6,5%) pacjentów z grupy rytuksymabu s.c. stwierdzono pozytywny wynik testu na obecność HAHA na początku badania (*baseline*). U wszystkich pięciu pacjentów uzyskano pozytywne wyniki testów na obecność HAHA także w późniejszym okresie badania. Dodatkowo u jednego dodatkowego pacjenta odnotowano pozytywny wynik na obecność HAHA w 22. dniu, przy negatywnych wynikach na obecność HAHA na początku badania. Ponowny test przeprowadzony w 57. dniu wskazał na wynik ujemny u tego pacjenta (wyniki testów przeprowadzonych w okresie obserwacji po leczeniu nie są jeszcze dostępne). Obecność HAHA nie miała widocznego wpływu na bezpieczeństwo terapii. Tylko u jednego z 6 (16,7%) pacjentów HAHA dodatnich stwierdzono reakcje związane z podaniem leku (rumień w miejscu podania w 1. dniu terapii). Dla porównania u pacjentów HAHA-ujemnych reakcje związane z podaniem leku stwierdzono u 32,4% (u 23 spośród 71 pacjentów). U wszystkich pacjentów z potwierdzonym dodatnim wynikiem testu na obecność HAHA, wyniki testów przeprowadzonych w kierunku obecności przeciwciał neutralizujących były negatywne. [Źródło: Salar 2012b]

Natomiast w badaniu SABRINA odnotowano po rozpoczęciu badania pozytywny wynik testu na obecność HACA u 2 spośród 62 (3,2%) pacjentów w grupie RTX s.c. oraz u 2 spośród 65 (3,1%) pacjentów w grupie RTX i.v. Nie stwierdzono wpływu obecności przeciwciał przeciwchimerycznych na bezpieczeństwo terapii u tych pacjentów. Testy na obecność HACA odbywały się w każdym cyklu terapii indukcyjnej oraz okresowo podczas terapii podtrzymującej. W grupie rytuksymabu i.v. najniższy odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem testu na obecność ludzkich przeciwciał przeciwłudzkich (HAHA) zaobserwowano w 5. cyklu terapii (9% pacjentów), natomiast najwyższy w 7. i 8. cyklu terapii (17% pacjentów), z kolei w grupie rytuksymabu s.c. najniższy odsetek zaobserwowano w 8. cyklu terapii (4% pacjentów), natomiast najwyższy w 6. cyklu terapii (8% pacjentów). U żadnego z tych pacjentów nie stwierdzono obecności przeciwciał skierowanych przeciwko rHuPH20. [Źródło: Davis 2014]

Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych dla produktu MabThera w podaniu podskórnym podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa [zdarzenia niepożądane] – badania SparkThera, SABRINA i MABCUTE

⁴ Aktualnie dostępne są jedynie wstępne wyniki analizy bezpieczeństwa badania MABCUTE. Do badania nadal są rekrutowani pacjenci, a zakończenie badania jest planowane na 2019 r.

Punkt końcowy		RTX s.c.		RTX i.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
AEs ogółem	SparkThera*	61/77	79,2	61/77	79,2	1,00 [0,84; 1,18]	0,00 [-0,13; 0,13]	NS
	SABRINA#	57/62	91,9	57/65	87,7	1,05 [0,92; 1,20]	0,04 [-0,07; 0,16]	NS
	MABCUTE	174/216	81	-	-	-	-	-
AEs związane z leczeniem	SparkThera*	37/77	48,1	19/77	24,7	1,95 [1,25; 3,09]	0,23 [0,08; 0,38]	NNH=4,28 [2,66; 12,16]
	SABRINA#	45/62	72,6	30/65	46,2	1,57 [1,17; 2,16]	0,26 [0,09; 0,42]	NNH=3,78 [2,38; 10,68]
ARR	SparkThera*	24/77	31,2	3/77	3,9	8,00 [2,73; 24,33]	0,27 [0,16; 0,39]	NNH=3,67 [2,57; 6,14]
	SABRINA#	31/62	50,0	21/65	32,3	1,55 [1,01; 2,40]	0,18 [0,01; 0,34]	NNH=5,65 [2,95; 193,80]
	MABCUTE	89/216	41	-	-	-	-	-
Ciężkie AEs (serious AEs/SAE)	SparkThera*	9/77	11,7	11/77	14,3	0,82 [0,37; 1,82]	-0,03 [-0,14; 0,08]	NS
	SABRINA#	14/62	22,6	14/65	21,5	1,05 [0,55; 2,00]	0,01 [-0,14; 0,16]	NS
	MABCUTE	44/216	20	-	-	-	-	-
Ciężkie AEs związane z leczeniem	SparkThera*	2/77	2,6	1/77	1,3	2,00 [0,27; 15,10]	0,01 [-0,05; 0,08]	NS
	SABRINA#	6/62	9,7	2/65	3,1	3,15 [0,76; 13,31]	0,07 [-0,02; 0,17]	NS
AEs prowadzące do zgonu	SparkThera*	0/77	0,0	0/77	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0
	MABCUTE	2/216	0,9	-	-	-	-	-
AEs w stopniu 3/4 (poważne AEs – severe AEs)	SparkThera*	14/77	18,2	13/77	16,9	1,08 [0,55; 2,12]	0,01 [-0,11; 0,14]	NS
	SABRINA#	29/62	46,8	30/65	46,2	1,01 [0,70; 1,47]	0,01 [-0,17; 0,18]	NS
	MABCUTE	70/216	32	-	-	-	-	-
AEs w stopniu 3/4 występujące u >1 pacjenta w jednej z grup dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v.								
Neutropenia	SparkThera*	2/77	2,6	2/77	2,6	1,00 [0,18; 5,56]	0,00 [-0,07; 0,07]	NS
	SABRINA#	16/62	26	14/65	21	1,20 [0,65; 2,23]**	0,04 [-0,11; 0,19]**	NS**
Ból stawów	SparkThera*	0/77	0,0	2/77	2,6	0,20 [0,02; 2,18]	-0,03 [-0,09; 0,02]	NS
Wymioty	SABRINA#	0/62	0,0	2/65	3,1	0,21 [0,02; 2,28]**	-0,03 [-0,10; 0,03]**	NS**
Biegunka	SABRINA#	0/62	0,0	1/65	1,5	0,35 [0,03; 4,17]**	-0,01 [-0,10; 0,03]**	NS**
Leukopenia	SABRINA#	5/62	8	1/65	2	5,24 [0,84; 33,40]**	0,07 [-0,01; 0,16]**	NS**
Gorączka neutropeniczna	SABRINA#	6/62	9	2/65	3	3,15 [0,76; 13,31]**	0,07 [-0,02; 0,17]**	NS**

Punkt końcowy		RTX s.c.		RTX i.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
		n/N	%	n/N	%			
Zapalenie płuc	SABRINA#	2/62	3	1/65	2	2,10 [0,28; 15,79]**	0,02 [-0,05; 0,10]**	NS**
Sepsa	SABRINA#	2/62	4	0/65	0,0	5,24 [0,48; 57,91]**	0,03 [-0,02; 0,11]**	NS**
Zawroty głowy	SABRINA#	2/62	3	0/65	0,0	5,24 [0,48; 57,91]**	0,03 [-0,02; 0,11]**	NS**

* Wyniki wyłącznie z etapu II badania SparkThera (po ustaleniu dawki RTX s.c. na 1400 mg).

Jeden pacjent przypisany do grupy rytuksymabu s.c. zakończył udział w badaniu niedługo po otrzymaniu pierwszej dożylniej dawki rytuksymabu, stąd w analizie bezpieczeństwa został zaliczony do grupy rytuksymabu i.v.

** Dane z AKL wnioskodawcy, nie odnalezione w publikacjach.

ARR (ang. *Administration-Related Reaction*) - reakcje związane z podaniem leku; **NS** – brak istotności statystycznej.

[Źródło: Rule 2012, Salar 2014, Davis 2014]

W okresie obserwacji badania SABRINA, którego mediana wynosiła 8,74 miesiąca w grupie RTX i.v. oraz 8,84 miesiąca w grupie RTX s.c. zdarzenia niepożądane ogółem niezależnie od stopnia ciężkości wystąpiły u 91,9% pacjentów w grupie RTX s.c. oraz u 87,7% pacjentów w grupie RTX i.v. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=1,05 [0,92; 1,20]). Także w badaniu SparkThera, którego mediana okresu interwencji wynosiła 13,8 miesiąca w grupie rytuksymabu i.v. oraz 14,8 miesiąca w grupie rytuksymabu s.c., gdzie zdarzenia niepożądane ogółem niezależnie od stopnia ciężkości wystąpiły u 79% pacjentów w każdej z grup, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=1,00 [0,84; 1,18]). W badaniu MABCUTE przedstawiono wstępne (data odcięcia 16 styczeń 2013 r.) dane dotyczące bezpieczeństwa terapii rytuksymabem s.c., uzyskane z pierwszego etapu badania, w którym wszyscy pacjenci byli leczeni rytuksymabem w podaniu podskórnym w ramach terapii indukcyjnej, a następnie podtrzymującej (z wyjątkiem pierwszego cyklu terapii indukcyjnej, w którym zastosowano rytuksymab w podaniu dożylnym). 70 (32%) spośród 216 pacjentów włączonych do analizy bezpieczeństwa zakończyło terapię indukcyjną, 122 (57%) pacjentów było w trakcie terapii indukcyjnej, natomiast 24 (11%) pacjentów przerwało terapię indukcyjną. 58 (27%) pacjentów było w trakcie terapii podtrzymującej, natomiast 2 chorych przerwało terapię na etapie leczenia podtrzymującego. Podczas leczenia zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych, odnotowano u 174 (81%) pacjentów.

Zarówno w badaniu SABRINA jak i SparkThera **nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic** pomiędzy grupami (rytuksymab s.c. vs rytuksymab i.v.) w odniesieniu do:

- **ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych**
– badanie SABRINA: RR=1,05 [0,55; 2,00], SparkThera: RR=0,82 [0,37; 1,82];
- **ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem**
– badanie SABRINA: RR=3,15 [0,76; 13,31]; SparkThera: RR=2,00 [0,27; 15,10];
- **ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu**
- **ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych (w stopniu 3-4)**
– badanie SABRINA: RR=1,01 [0,70; 1,47]; SparkThera: RR=1,08 [0,55; 2,12];
- **ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych występujących u >1 pacjenta w jednej z grup (RTX i.v. lub RTX s.c.).** Najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądany była neutropenia, która wystąpiła u 26% pacjentów w grupie rytuksymabu s.c. oraz u 21% chorych w grupie rytuksymabu i.v.
– badanie SABRINA: RR=1,20 [0,65; 2,23]; SparkThera: RR=1,00 [0,18; 5,56].

W odniesieniu do **zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem istotnie statystycznie wyższe ryzyko odnotowano w grupie rytuksymabu s.c.** względem rytuksymabu i.v. (badanie SABRINA: RR=1,57 [1,17; 2,16]; SparkThera: RR=1,95 [1,25; 3,09]). **Istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie RTX s.c.** względem RTX i.v. odnotowano również w odniesieniu do **reakcji związanych z podaniem leku**, definiowanych jako każde zdarzenie związane, w ocenie badacza, z leczeniem rytuksymabem, które wystąpiło podczas podania leku lub w okresie 24 godzin po jego podaniu (badanie SABRINA: RR=1,55 [1,01; 2,40]; SparkThera: RR=8,00 [2,73; 24,33]).

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) MabThera:

Profil bezpieczeństwa produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych podczas badań klinicznych był zbliżony do obserwowanego dla leku w postaci podawanej dożylnie, za wyjątkiem miejscowych reakcji w miejscu wkłucia.

Miejscowe reakcje w miejscu wkłucia występowały bardzo często u pacjentów otrzymujących produkt MabThera podskórnym w badaniach SparkThera i SABRINA. Zgłaszano je u 50% pacjentów na różnych etapach leczenia. Do obserwowanych objawów należał ból, obrzęk, stwardnienie skóry, krwawienie, rumień, świąd i wysypka. Wszystkie reakcje były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego wystąpił jeden epizod wysypki 3 stopnia w miejscu wkłucia oraz jednego pacjenta, u którego wystąpiła suchość w jamie ustnej 3 stopnia.

Ogólnie, do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się:

- działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza – również stosowanie produktu MabThera s.c. może wiązać się z występowaniem reakcji poinfuzyjnych/w miejscu wkłucia, które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości),
- infekcje,
- zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Do innych odnotowanych poważnych działań niepożądanych rytuksymabu zalicza się reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wielogniskową (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*).

Występowanie zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) oraz rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$). Działania niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań rejestracyjnych, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”.

Tabela 28. Działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli;	posocznica, zapalenie płuc, infekcje z gorączką, półpasiec, zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanej etiologii, ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B;		ciężkie infekcje wirusowe		
Zaburzenie i układu krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia;	niedokrwistość, pancytopenia, granulocytopenia;	zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia;		przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy;	późna neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego	działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczynioruchowy;	nadwrażliwość;		anafilaksja;	zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin, choroba posurowicza;	związana z wlewem ostra odwracalna małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia				
Zaburzenia psychiczne			depresja, nerwowość.			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój;	zaburzenia smaku;		neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzowego;	neuropatia nerwów czaszkowych, utrata innych zmysłów.
Zaburzenia oka		zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek;			ciężka utrata widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne, ból ucha;				utrata słuchu
Zaburzenia serca		zawał serca, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia sercowe;	niewydolność lewokomorowa, częstoskurcz nadkomorowy, częstoskurcz komorowy, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia;	ciężkie zdarzenia sercowe	niewydolność serca	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie;			zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklastyczne zapalenie naczyń.	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa;	astma, zarostowe zapalenie oskrzeli ków, zaburzenia płucne, hipoksja;	śródmiaższowa choroba płuc;	niewydolność oddechowa;	nacieki płucne
Zaburzenie żołądka i jelit	nudności	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła;	powiększenie obwodu brzucha		perforacja żołądka lub jelit	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, łysienie;	pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry;			poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella).	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy;	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa;	ból w miejscu wkłucia			
Badania diagnostyczne	obniżony poziom IgG					

[Źródło: ChPL MabThera]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dane wnioskodawcy

Oprócz oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera, opartej na wynikach wszystkich odnalezionych badań klinicznych (niezależnie od metodyki oraz rodzaju badania) oraz wynikach opracowań wtórnych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej, przeprowadzono również poszerzoną analizę bezpieczeństwa.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. przedstawiono informacje na temat bezpieczeństwa (komunikaty/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii) pochodzące ze stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency* - EMA) oraz
- Agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (*Food and Drug Administration* - FDA).

Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera dostępne w ChPL tego produktu leczniczego.

Informacje z ChPL produktu leczniczego MabThera

Przeciwwskazaniami do stosowania rytuksymabu są: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka mysie; czynne, ciężkie zakażenia; pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności oraz ciąża lub karmienie piersią.

Stosowanie produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania klinicznego, opornych na chemioterapię lub w drugim lub kolejnym nawrocie po zastosowaniu chemioterapii nie powinno być zalecane, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, podawanych 1 raz w tygodniu.

Stosowanie produktu MabThera może być związane ze zwiększonym ryzykiem występowania **postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML)**. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani w kierunku nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie leku MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania.

Stosowanie produktu MabThera może wiązać się z **występowaniem reakcji poinfuzyjnych/w miejscu wkłucia**, które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości. Nie są one związane z drogą podania i występują podczas leczenia obiema postaciami produktu.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu produktu MabThera. Należały do nich zdarzenia płucne, a w niektórych przypadkach szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i inne objawy.

Ciężki zespół uwalniania cytokin charakteryzuje się nasiloną dusznością, często z występującym jednocześnie skurczem oskrzeli i niedotlenieniem, z towarzyszącą gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami **zespołu rozpadu guza**, takimi jak hiperurykemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz ostra niewydolność oddechowa i zgon.

Różnego rodzaju działania niepożądane związane z infuzją zaobserwowano u 77% pacjentów leczonych produktem MabThera w postaci infuzji dożylniej (w tym zespół uwalniania cytokin z towarzyszącym niedociśnieniem tętniczym i skurczem oskrzeli u 10% pacjentów). Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu infuzji produktu MabThera i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz, czasami w razie konieczności, tlenu, dożylniej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów.

W badaniach klinicznych działania niepożądane związane z podawaniem leku zaobserwowano u 50% pacjentów leczonych produktem MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych. Do reakcji występujących w okresie 24 godzin od podania iniekcji podskórnej należały głównie **rumień, świąd**,

wysypka i reakcje w miejscu wkłucia, takie jak ból, obrzęk i zaczerwienienie. Objawy te były na ogół tymczasowe, o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (1 lub 2 stopnia).

Przed rozpoczęciem podawania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych wszyscy pacjenci muszą najpierw otrzymać pełną dawkę produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie. Największe ryzyko wystąpienia reakcji związanej z podaniem leku obserwuje się na ogół w pierwszym cyklu leczenia. Rozpoczęcie leczenia od podania produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie umożliwi skuteczniejsze złagodzenie niepożądanych reakcji poprzez spowolnienie lub przerwanie podawania infuzji.

U pacjentów leczonych produktem MabThera stwierdzano występowanie dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak trzepotanie lub migotanie przedsionków, niewydolności serca i (lub) zawału mięśnia sercowego. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardiotoxyczną chemioterapię.

Podczas terapii produktem MabThera mogą wystąpić ciężkie infekcje, w tym zakończone zgonem. Produkt MabThera nie powinien być stosowany u pacjentów z czynną, ciężką infekcją (np. gruźlica, sepsa i zakażenia oportunistyczne).

Nie badano bezpieczeństwa uodparniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem MabThera u pacjentów z NHL i szczepionki z żywymi wirusami nie są zalecane. Pacjenci leczeni produktem MabThera mogą otrzymywać szczepionki zabite, jednak odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona.

Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z produktem MabThera, leczenie produktem MabThera powinno być na stałe przerwane.

Informacje ze strony EMA

Wszystkie informacje ze strony Europejskiej Agencji ds. Leków na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera zostały zawarte w kolejnych aktualizacjach do ChPL.

Informacje ze strony URPL oraz strony FDA

Brak informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku MabThera w podaniu podskórnym na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków.

Wszystkie informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera i.v. dostępne na stronach FDA i URPL zostały zawarte w kolejnych aktualizacjach do ChPL.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 wieloośrodkowe, otwarte badania RCT niskiej/średniej jakości (2 lub 3 pkt. w skali Jadad), porównujące bezpośrednio rytuksymab s.c. z rytuksymabem i.v. – badania **SparkThera** - etap II (bezpieczeństwo) i **SABRINA** (skuteczność + bezpieczeństwo), a także badanie **MABCUTE** oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu s.c. w zestawieniu z obserwacją kliniczną (dla którego aktualnie są dostępne jedynie wstępne wyniki analizy bezpieczeństwa). Do badań włączeni byli pacjenci z chłoniakiem grudekowym, poddani skojarzonej terapii indukcyjnej (badanie SABRINA), terapii podtrzymującej lub u których wystąpił nawrót choroby (badanie SparkThera) oraz (w badaniu MABCUTE) chorzy na FL i inne indolentne chłoniaki NHL oporne na leczenie lub u których nastąpił nawrót choroby. Ze względu na fakt, iż tylko 1 z powyższych badań jest zakończone, liczba pacjentów włączonych do badań ulegnie zmianie – aktualnie ocenianą interwencją otrzymało **356** pacjentów (na **497** pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku).

Schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu s.c. w stałej dawce 1400 mg jest zgodny z zaleceniami zawartymi w ChPL MabThera s.c. Także schemat podawania komparatora (rytuksymab i.v. w dawce 375 mg na m² powierzchni ciała) jest zgodny z ChPL oraz jest stosowany powszechnie zarówno w europejskiej (w tym polskiej) jak i amerykańskiej praktyce klinicznej.

Skuteczność kliniczna

Analiza wyników skuteczności przeprowadzona na podstawie wyników badania SABRINA wskazuje na **brak istotnych statystycznie różnic** pomiędzy grupami (RTX s.c. vs RTX i.v.) w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie ogółem (RB=1,07 [0,93; 1,25]) oraz uzyskania odpowiedzi całkowitej (RB=1,44 [0,76; 2,75]). W analizie przeprowadzonej przez niezależnych badaczy, która potwierdziła ocenę analityków zaangażowanych w badanie kliniczne po zakończeniu terapii indukcyjnej, odpowiedź na leczenie ogółem (CR, CRu i PR) obserwowano u 86% pacjentów (RTX s.c.) i 88%

(RTX i.v.), zaś odpowiedź całkowitą (CR i CRu) u 27% pacjentów przyjmujących RTX s.c. i 19% z grupy RTX i.v.

Obecnie nie są jeszcze dostępne wyniki analizy skuteczności badania MABCUTE.

Bezpieczeństwo

Oceny bezpieczeństwa terapii rytuksymabem s.c. w porównaniu do leczenia rytuksymabem i.v. dokonano w oparciu o dwa badania RCT (SparkThera oraz SABRINA) oraz wstępne wyniki badania MABCUTE. Profil bezpieczeństwa produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych podczas badań klinicznych był zbliżony do obserwowanego dla leku w postaci podawanej dożylnie, za wyjątkiem miejscowych reakcji w miejscu wkłucia. Zarówno w badaniu SparkThera jak i SABRINA miejscowe reakcje w miejscu wkłucia występowały bardzo często u pacjentów otrzymujących produkt MabThera podskórnym (zgłaszano je u 50% pacjentów na różnych etapach leczenia). Do obserwowanych objawów należał: ból, obrzęk, stwardnienie skóry, krwawienie, rumień, świąd i wysypka.

W obydwu badaniach z udziałem chorych na chłoniaka nieziarniczego grudkowego podczas fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego (SABRINA) oraz podczas fazy leczenia podtrzymującego (SparkThera) **ryzyko** wystąpienia ostrych reakcji związanych z podaniem (ARR) podskórnym produktu MabThera oraz ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem **było wyższe w grupie rytuksymabu s.c.** (w porównaniu z rytuksymabem i.v.). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku wystąpienia pozostałych punktów końcowych (AEs ogółem, ciężkie AEs, ciężkie AEs związane z leczeniem, AEs prowadzące do zgonu, poważne AEs, AEs w stopniu 3/4 występujące u >1 pacjenta w jednej z grup dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v.).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 29. Odnalezione analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Bax 2013* <u>Źródła finansowania:</u> Brak danych	Holandia	RTX s.c. vs RTX i.v.	Analiza minimalizacji kosztów. Perspektywa płatnika publicznego. Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszt pracy pielęgniarek, farmaceutów / techników farmacji, koszt materiałów / sprzętu, godzinne koszty opieki dziennej, koszty leku i jego przygotowania.	Koszt jednego podania RTX s.c. w porównaniu do kosztu jednego podania RTX i. v. jest tańszy o 175 Euro.

* - publikacja dostępna jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego

Dodatkowo odnaleziono 2 abstrakty konferencyjne dotyczące oceny kosztów i zużycia zasobów (De Cock 2013 oraz Pereira 2013). Wnioski płynące z obu badań są zgodne – podawanie RTX s.c. vs RTX i.v. wiązało się o oszczędnością czasu personelu medycznego.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych rytuksymabu w podaniu podskórnym (RTX s.c.) w porównaniu z rytuksymabem w podaniu dożylnym (RTX i.v.) stosowanego w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B w ramach proponowanego programu lekowego „RYTUKSYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”.

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu zaawansowania wcześniej nieleczeni lub, u których wystąpiła oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznowa po chemioterapii oraz pacjenci chorzy na chłoniaka grudkowego, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące, a także dorośli pacjenci chorzy na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów.

Porównywane interwencje

W analizie porównano terapię z zastosowaniem rytuksymabu s.c. względem refundowanej technologii opcjonalnej - rytuksymabu w podaniu dożylnym (RTX i.v.). Założono, iż jedynym komparatorem dla rytuksymabu s.c. w określonych powyżej wskazaniach jest rytuksymab i.v.

W ramach analizy porównano dwie strategie terapeutyczne:

Rytuksymab i.v.:

- terapię RTX w skojarzeniu z chemioterapią;
- terapię podtrzymującą – 1 linia;
- terapię podtrzymującą – kolejne linie.

Rytuksymab s.c.:

- terapię RTX w skojarzeniu z chemioterapią;
- terapię podtrzymującą – 1 linia;
- terapię podtrzymującą – kolejne linie.

Dawkowanie wnioskowanego leku (RTX s.c.) przyjęto, zgodnie z ChPL, na poziomie 1400 mg na pacjenta, natomiast dawkowanie komparatora (RTX i.v.) przyjęto na poziomie 375 mg/m², również zgodnie z ChPL – we wszystkich ocenianych wskazaniach dawki są na tym samym poziomie. Autorzy analizy wnioskodawcy przyjęli średnią powierzchnię ciała pacjenta na poziomie 1,819 m². Jest to średnia powierzchnia ciała chorych uczestniczących w badaniu SABRINA, którzy przyjmowali rytuksymab w podaniu dożylnym. Do analizy wrażliwości włączono także uśrednioną wartość pochodzącą z opinii eksperckich (1,740 m²) oraz średnią powierzchnię ciała obliczoną na podstawie danych GUS (1,836 m²).

Schemat podawania (w przeciwieństwie od wartości dawki) obu leków różni się w zależności od wskazania (taki sam dla RTX s.c. i RTX i.v.):

- terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią – uwzględniono pacjentów z chłoniakiem grudkowym nieleczonych wcześniej, jak również w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, a także chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B – RTX podawany co 21 dni w skojarzeniu z chemioterapią (maksymalnie 8 cykli leczenia);
- I linia terapii podtrzymującej – monoterapia, RTX podawany jest co 2 miesiące (przez maksymalnie 2 lata, lub do progresji choroby);
- kolejne linie terapii podtrzymującej – monoterapia, RTX podawany jest co 3 miesiące (przez maksymalnie 2 lata, lub do progresji choroby).

Komentarz analityka AOTM:

Średnia powierzchnia ciała uwzględniona w analizie podstawowej (1,819 m²), której wartość zaczerpnięto z badania SABRINA, pochodzi z ramienia chorych leczonych rytuksymabem i.v., natomiast średnia powierzchnia ciała z ramienia rytuksymabu s.c. jest niższa i wyniosła 1,74 m². Istnieje więc ryzyko zawyżenia realnej powierzchni ciała pacjentów z grupy komparatora, a co za tym idzie kosztów rytuksymabu i.v. Niemniej jednak wartość 1,74 m² stanowi jednocześnie uśrednioną powierzchnię ciała pochodzącą z badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych i została wykorzystana do oszacowań analizy wrażliwości.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent). Wyniki z obu perspektyw są tożsame.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym równym długości stosowania poszczególnych rodzajów terapii:

- terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią – maksymalnie 8 cykli 21-dniowych (do 168 dni);
- terapia podtrzymująca (I linia) – do 2 lat;
- terapia podtrzymująca (kolejne linie) – do 2 lat.

Dyskontowanie

Długość horyzontu czasowego przyjęto jako średnią długość trwania terapii dla poszczególnych wskazań do stosowania. W przypadku, gdy długość terapii została oszacowana na więcej niż 1 rok, dyskontowano koszty z uwzględnieniem 5% stopy dyskontowej.

Koszty

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne (koszty leków, koszty podania, koszty monitorowania oraz koszty leczenia działań niepożądanych), koszty bezpośrednie niemedyce oraz koszty pośrednie nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Przyjęto założenie, że badania diagnostyczne wykonywane u pacjenta leczonego rytuksymabem s.c. będą takie jak w przypadku rytuksymabu i.v., a zatem koszt monitorowania pacjenta i oceny skuteczności leczenia w obu programach nie będzie kosztem różniącym.

W odniesieniu do bezpieczeństwa obu analizowanych opcji terapeutycznych wykazano, iż profil bezpieczeństwa rytuksymabu s.c. oraz rytuksymabu i.v. jest zbliżony. Zastosowanie rytuksymabu s.c. w porównaniu do rytuksymabu i.v. nie zwiększa istotnie statystycznie ryzyka utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych, ani wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych (w tym ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem), a także poważnych działań niepożądanych. Terapia rytuksymabem s.c. istotnie statystycznie zwiększa ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz reakcji związanych z podaniem leku, jednak zdecydowana większość tych reakcji to zdarzenia miejscowe, odwracalne o łagodnym nasileniu w obu porównywanych grupach (najczęstszą reakcją związaną z podaniem rytuksymabu s.c. był rumień w miejscu podania). W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ większość z nich nie miała charakteru zdarzeń poważnych i wymagających leczenia, a co za tym idzie, nie generowała kosztów ani dla płatnika publicznego ani dla świadczeniobiorcy. Zatem koszty leczenia działań niepożądanych również nie są kosztami różniącymi i nie analizowano ich w niniejszej analizie.

Koszty leków uwzględnione w ramach niniejszej analizy przedstawiono w tabeli poniżej (RTX s.c.) oraz w tabeli 32 (koszt za mg RTX i.v. oraz RTX s.c.)

Tabela 30. Ceny wnioskowanego produktu leczniczego uwzględnione w AE wnioskodawcy

Wariant	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena hurtowa za mg
RSS				
Brak RSS				

Wnioskodawca zaproponował RSS

Koszty związane z podaniem leków oszacowano na podstawie informatora o umowach NFZ (<https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Search.aspx> - wartość punktu rozliczeniowego przyjęto na poziomie 52 PLN) oraz Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (Zarządzenie Nr 5/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 lutego 2014 r., zgodne z Zarządzeniem Nr 57/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 29 sierpnia 2014 r. - <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6275>). Wartość punktową hospitalizacji związanej z wykonaniem programu przyjęto na poziomie 9 punktów (468 PLN), natomiast wartość punktową wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu przyjęto na poziomie 2 punktów (104 PLN). W poniższej tabeli przedstawiono koszty związane z podaniem poszczególnych leków.

Tabela 31. Koszty podania poszczególnych leków uwzględnione w AE wnioskodawcy

Rodzaj terapii	Podanie	Średni koszt podania leku [PLN]
RTX i.v.		
Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią	Pierwsze podanie	468,00
	Kolejne podanie	468,00
Terapia podtrzymująca – monoterapia RTX	Pierwsze podanie	468,00
	Kolejne podanie	468,00
RTX s.c.*		
Terapia RTX w skojarzeniu	Pierwsze podanie (RTX i.v.)	468,00

z chemioterapią	Kolejne podanie (RTX s.c.)	286,00
Terapia podtrzymująca – monoterapia RTX	Każde podanie (RTX s.c.)	140,40

* - pierwsze podanie RTX w skojarzeniu z chemioterapią zawsze wiąże się z podaniem RTX w postaci dożylniej (hospitalizacja), kolejne podania w skojarzeniu z chemioterapią wykonywane są w 50% w trybie ambulatoryjnym a w 50% w ramach hospitalizacji. W ramach terapii podtrzymującej RTX s.c. podawany jest w trybie ambulatoryjnym w 90%, pozostałe 10% podań odbywa się w ramach hospitalizacji. Koszty podania RTX s.c. oszacowano jako średnią ważoną powyższymi odsetkami.

Podsumowując w niniejszej analizie uwzględniono jedynie koszty leków oraz ich podania, natomiast koszty monitorowania i leczenia działań niepożądanych uznano za koszty nieróżniące, więc zostały one pominięte.

Grupa limitowa – wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej.

Komentarz analityka AOTM:

Zakwalifikowanie wnioskowanego leku do istniejącej grupy limitowej najprawdopodobniej nie będzie miało znaczenia dla obliczeń w niniejszej analizie, ponieważ limit finansowania dla poszczególnych leków będzie równy ich cenie – na podstawie artykułu 15 ust. 11 ustawy o refundacji: „Podstawę limitu w danej grupie limitowej leków, o których mowa w art. 6 ust. 1 pkt 2 i 3 stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją dopełnia 110% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w roku poprzedzającym rok ustalenia podstawy (...)”. Na podstawie oszacowań analityków AOTM można założyć, że w powyższej sytuacji lek droższy będzie stanowić podstawę limitu, natomiast limit finansowania dla leku tańszego zostanie obniżony do jego ceny – będzie to sytuacja analogiczna, pod względem kosztów, z sytuacją gdyby leki te znalazły się w oddzielnych grupach limitowych. Jednak należy zwrócić uwagę, że sytuacja w poszczególnych grupach limitowych w przyszłości może ulec zmianie. Ewentualnym argumentem za utworzeniem odrębnej grupy limitowej może być szerszy zakres wskazań RTX i.v. (refundowany on jest również w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” oraz w ramach katalogu chemioterapii w rozpoznaniach wg ICD-10 C81, C85, C88 i C91).

Wnioskowany lek ma być dostępny z ramach programu lekowego, więc bezpłatnie dla pacjenta.

Model

Autorzy AE wnioskodawcy w celu oszacowania kosztów wykorzystali model wykonany w programie MS Excel. W modelu wykorzystano makra w celu wykonania probabilistycznej analizy wrażliwości. W poniższej tabeli przedstawiono parametry wykorzystane w modelu AE wnioskodawcy.

Tabela 32. Parametry uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło
Stopa dyskontowa dla kosztów		5%	Wytyczne AOTM
Średnia powierzchnia ciała pacjenta		1,819 m ²	Badanie SABRINA (średnia grupy przyjmującej RTX i.v. - Davies 2014)
Dawka leku / podanie	RTX i.v.	375 mg / m ²	ChPL MabThera i.v.
	RTX s.c.	1 400,00 mg	ChPL MabThera s.c.
Cena hurtowa brutto / mg	RTX i.v.	12,8363 PLN	Obwieszczenie MZ aktualne na dzień przekazywania AWA
	RTX s.c.	██████ (bez RSS) ██████ (z RSS)	Dane dostarczone przez wnioskodawcę
% podań RTX s.c. w trybie ambulatoryjnym	Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią	50%	Gałązka-Sobotka 2013
	Terapia podtrzymująca – 1 linia	90%	Badanie PrefHer (Pivot 2013)*
	Terapia podtrzymująca – kolejne linie	90%	

Parametr		Wartość	Źródło
Długość terapii - liczba podań leku	Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią	7,709	Badanie SABRINA (Davies 2014)
	Terapia podtrzymująca – 1 linia	10,927 (I rok – 5,728; II rok – 5,199)	Badanie PRIMA (Salles 2011)
	Terapia podtrzymująca – kolejne linie	6,577 (I rok – 3,641; II rok – 2,937)	Badanie EORTC 20981 (van Oers 2010)

* - należy zauważyć, że badanie PrefHer odnosi się do preferencji pacjentów stosujących trastuzumab. Na jego podstawie można wnioskować odnośnie preferencji pacjenta względem podania podskórnego lub dożylnego. Wyciąganie wniosków związanych z trybem wykonania świadczenia (podanie ambulatoryjne lub szpitalne) na podstawie powyższego badania wydaje się nieprawidłowe. Parametr ten został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkową analizę wrażliwości (JAW) - przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ przyjęcia przez parametry wartości ekstremalnych, a więc maksymalne oraz minimalne scenariusze. Niezależnie od jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono wielokierunkową, probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) z wykorzystaniem metody Monte Carlo. W poniższej tabeli przedstawiono parametry analizy uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 33. Parametry uwzględnione w ramach analizy wrażliwości

Parametr			Zakres zmienności (JAW) / Parametry rozkładu (PSA)	Rozkład (PSA)
Powierzchni ciała pacjentów			Średnia = 1,819 MIN = 1,740 MAX = 1,836	Trójkątny
% pacjentów, u których podanie RTX s.c. realizowane jest w trybie ambulatoryjnym	Terapia skojarzona		Średnia = 50% MIN = 0% MAX = 100%	Trójkątny
	Terapia podtrzymująca		Średnia = 90% MIN = 0% MAX = 100%	Trójkątny
Długość terapii - liczba podań leku	Terapia skojarzona		Średnia = 7,709 MIN = 2 MAX = 8	Trójkątny
	Terapia podtrzymująca - I linia	1 rok	Średnia = 5,728 MIN = 1 MAX = 6	Trójkątny
		2 rok	Średnia = 5,199 MIN = 0 MAX = 6	Trójkątny
	Terapia podtrzymująca - kolejne linie	1 rok	Średnia = 3,641 MIN = 1 MAX = 4	Trójkątny
		2 rok	Średnia = 2,937 MIN = 0 MAX = 4	Trójkątny
Stopa dyskontowa			5% 0%	x

Parametr	Zakres zmienności (JAW) / Parametry rozkładu (PSA)	Rozkład (PSA)
Zużycie leków po opakowaniach	po mg po opakowaniach	x

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Jedynie ograniczenia zastosowanego modelu ekonomicznego związane są z przyjętymi w analizie założeniami dotyczącymi wartości danych wejściowych.

W odniesieniu do powierzchni ciała pacjentów w scenariuszu podstawowym przyjęto wartość tego parametru na podstawie wyników badania SABRINA, które dotyczy oceny efektywności klinicznej rytuksymabu s.c. względem rytuksymabu i.v. w grupie pacjentów z chłoniakiem grudkowym, którzy nie byli wcześniej leczeni. Jest to tylko jedna z subpopulacji analizowanych w niniejszej pracy. Parametr powierzchni ciała był testowany w analizie wrażliwości. Wartości skrajne ustalono na podstawie wyników ankiety oraz danych GUS. Na podstawie wyników badania ankietowego ocenia się, iż średnia powierzchnia ciała pacjentów z chłoniakiem niezmierniczym jest zbliżona do średniej powierzchni ciała przeciętnego dorosłego w populacji polskiej. Jak wykazano w analizie wrażliwości, przyjęcie skrajnych wartości parametru nie zmienia kierunku wnioskowania i ma niewielki wpływ na szacowane całkowite koszty inkrementalne.

Kolejnym parametrem, w przypadku którego można mówić o pewnym stopniu niepewności oszacowania, jest odsetek pacjentów, którzy mogliby otrzymywać rytuksymab s.c. w trybie ambulatoryjnym. Przyjęte wartości oparto na wynikach analizy IOOM oraz wynikach badania PrefHer, które nie dotyczyły oceny terapii z zastosowaniem rytuksymabu. Nie odnaleziono jednak prac oceniających preferencje pacjentów lub personelu medycznego dotyczące stosowania rytuksymabu s.c. ani danych umożliwiających oszacowanie w inny sposób tego parametru. Również ten parametr został przetestowany w ramach analizy wrażliwości. W odniesieniu do wartości skrajnych przyjęto najszerszy możliwy zakres parametru (0% oraz 100%). Koszt podania leku jest dużo niższy od kosztu leku, dlatego nawet przy przyjęciu wartości skrajnych dotyczących prognozowanego odsetka pacjentów, którzy będą otrzymywać terapię rytuksymabem s.c. w warunkach ambulatoryjnych, kierunek wnioskowania nie zmienia się, a całkowite koszty inkrementalne zmieniają się w nieznacznym stopniu.

Na wyniki analizy mają również wpływ przyjęte wartości dotyczące liczby podań leku dla poszczególnych wskazań do stosowania. Terapia skojarzona rytuksymabu z chemioterapią, zgodnie z ChPL MabThera, powinna obejmować do 8 cykli leczenia, jednak może się zdarzyć, iż pacjent otrzyma tylko jedną dawkę leku. W przypadku terapii podtrzymującej sytuacja jest podobna. Terapia ta powinna być prowadzona do czasu wystąpienia progresji choroby lub przez maksymalny okres 2 lat, jednak nie jest wykluczone, że chory otrzyma tylko jedno podanie leku. Parametr ten także uwzględniono w analizie wrażliwości, oceniając bardzo skrajne wartości i w przypadku tego parametru otrzymano największy rozrzut uzyskiwanych wyników. Wynika to z tego, iż minimalna wartość (w scenariuszu tym założono, iż chory przyjmuje tylko jeden cykl rytuksymabu s.c.) jest znacznie niższa od najbardziej prawdopodobnej wartości parametru. Mimo przyjęcia tak skrajnych wartości ocenianego parametru, wnioskowanie analizy nie zmienia się i w każdym przypadku rytuksymab s.c. względem rytuksymabu i.v. jest opcją opłacalną kosztowo.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym równym długości stosowania poszczególnych rodzajów terapii, co jest prawidłowym podejściem wynikającym z zastosowanej techniki analitycznej – CMA.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Ze względu na przyjętą technikę analityczną, zgodnie z wynikami analizy klinicznej, założono, że efekty zdrowotne porównywanych interwencji są takie same – nie szacowano wyników zdrowotnych.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Nie dotyczy	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	?	Na podstawie danych z komunikatu NFZ dotyczącego wartości kwoty refundacji oraz ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za okres styczeń-czerwiec 2014 r. można wnioskować, że komparator (rytuksymab i.v.) jest dostępny dla NFZ w niższej cenie, niż cena uwzględniona przez autorów AE wnioskodawcy – patrz „Obliczenia własne Agencji”.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,

d.sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie odnaleziono błędów w strukturze czy danych wejściowych modelu wnioskodawcy.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki podstawowej analizy minimalizacji kosztów dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. Wyniki przedstawiono zarówno w wariancie bez RSS jak i z RSS. Poniższe wyniki uwzględniają cenę RTX i.v. przyjętą na podstawie Obwieszczenia MZ.

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej dla jednego cyklu leczenia RTX*

Produkt	Dawka	Dawka/pacjent	Koszt [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
MabThera i.v.	375 mg / m ²	682,125 mg	8 755,96	[redacted]
MabThera s.c.	1 400 mg	1 400 mg	[redacted]	[redacted]

* - wyniki bez RSS / z RSS

Na podstawie wyników analizy podstawowej wnioskodawcy można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. w ramach pojedynczego cyklu leczenia jest tańsze o [redacted] bez RSS; [redacted] z RSS.

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej dla jednego cyklu leczenia RTX*

Kategoria wyników	RTX s.c. [PLN]	RTX i.v. [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią			
Koszt podania leku	2 386,68	3 607,65	-1 220,98
Koszt leku	[redacted]	67 496,74	[redacted]
Koszt całkowity	[redacted]	71 104,39	[redacted]
Terapia PODTRZYMUJĄCA - 1 linia			
Koszt podania leku	1 499,43	4 998,12	-3 498,68
Koszt leku	[redacted]	93 511,33	[redacted]
Koszt całkowity	[redacted]	98 509,45	[redacted]
Terapia PODTRZYMUJĄCA – kolejne linie			
Koszt podania leku	903,79	3 012,62	-2 108,83
Koszt leku	[redacted]	56 364,09	[redacted]

Kategoria wyników	RTX s.c. [PLN]	RTX i.v. [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Koszt całkowity	[redacted]	59 376,71	[redacted]

* - wyniki bez RSS / z RSS

Na podstawie wyników analizy podstawowej wnioskodawcy można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. jest tańsze dla wszystkich rozpatrywanych wskazań:

- terapia skojarzona – stosowanie RTX s.c. jest tańsze o [redacted] bez RSS; [redacted] z RSS;
- terapia podtrzymująca 1 linii – stosowanie RTX s.c. jest tańsze o [redacted] bez RSS; [redacted] z RSS;
- terapia podtrzymująca kolejnych linii – stosowanie RTX s.c. jest tańsze o [redacted] bez RSS; [redacted] z RSS.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym przypadku zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji – patrz tabela 1.

Cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero, oszacowana w analizie wnioskodawcy, wynosi dla produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiole. á 11,7 ml, kod EAN: 5902768001099, dla poszczególnych wskazań:

- terapia indukcyjna (w skojarzeniu z chemioterapią) – 7 881,80 PLN;
- terapia podtrzymująca 1-szej linii – 7 828,72 PLN;
- terapia podtrzymująca kolejnych linii – 7 839,89 PLN.

Cena zbytu netto za opakowanie zaproponowana przez wnioskodawcę wynosi: [redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej. We wszystkich analizowanych scenariuszach wykazano, że strategia RTX s.c. względem strategii RTX i.v. jest tańszą opcją terapeutyczną. Największy rozrzut uzyskiwanych wyników obserwowano w przypadku zmiany przyjętej w analizie liczby podań leku. Wynika to z tego, iż w analizie wrażliwości analizowano wyniki przy przyjęciu bardzo skrajnych wartości minimalnych tego parametru (minimum 2 podania w terapii skojarzonej i 1 podanie w terapii podtrzymującej). Przyjmując minimalne wartości tego parametru koszty inkrementalne malały w zakresie około 85-90% (malały oszczędności inkrementalne). Sugeruje to, że różnice w kosztach podania porównywanych interwencji, oprócz samych różnic w kosztach leków, mają znaczny wpływ na wyniki analizy.

W przypadku pozostałych parametrów koszt inkrementalny wahał się w niewielkim zakresie. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników z analizy podstawowej. W żadnym z badanych w analizie wrażliwości przypadków koszt inkrementalny nie był równy lub wyższy wartości 0, co oznacza, iż w każdym przypadku oceniana interwencja względem komparatora jest opcją tańszą.

Na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. jest tańsze w 100% symulacji dla każdego rozpatrywanego wskazania (zarówno z RSS jak i bez RSS).

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Ponieważ autorzy AE wnioskodawcy nie uwzględnili możliwości występowania RSS dla komparatora (rytuksymab i. v.) analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając cenę komparatora uzyskaną na podstawie komunikatu NFZ dotyczącego wartości kwoty refundacji oraz ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za okres styczeń-czerwiec 2014 r. (<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6307>). Z powyższego komunikatu wynika, że

cena komparatora dla NFZ jest o około 20% niższa od ceny uwzględnionej przez autorów AE wnioskodawcy (cena z obwieszczenia MZ, aktualna na dzień przekazywania AWA - <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2014&act=64>). W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne ceny komparatora.

Tabela 37. Ceny komparatora uwzględnione w AE wnioskodawcy oraz w obliczeniach własnych AOTM

Produkt leczniczy	Koszt za opakowanie z AE wnioskodawcy	Koszt za opakowanie oszacowany przez analityków AOTM
MabThera 100mg (EAN: 5909990418817)	2 657,26 PLN	2 095,07 PLN
MabThera 500mg (EAN: 5909990418824)	6 418,15 PLN	5 223,42 PLN

Poniżej przedstawiono wyniki analizy uwzględniające koszty komparatora oszacowane na podstawie wyżej wspomnianego komunikatu NFZ. Analitycy AOTM w celu wykonania obliczeń posłużyli się modelem dostarczonym przez wnioskodawcę.

Tabela 38. Wyniki obliczeń własnych Agencji dla jednego cyklu leczenia RTX*

Produkt	Dawka	Dawka/pacjent	Koszt [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
MabThera i.v.	375 mg / m ²	682,125 mg	7 131,24	
MabThera s.c.	1 400 mg	1 400 mg		

* - wyniki bez RSS / z RSS

Na podstawie obliczeń własnych Agencji można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. w ramach pojedynczego cyklu leczenia jest droższe o [redacted] bez RSS; [redacted] z RSS.

Tabela 39. Wyniki obliczeń własnych Agencji*

Kategoria wyników	RTX s.c. [PLN]	RTX i.v. [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią			
Koszt podania leku	2 386,68	3 607,65	-1 220,98
Koszt leku	[redacted]	54 972,34	[redacted]
Koszt całkowity	[redacted]	58 579,99	[redacted]
Terapia PODTRZYMUJĄCA - 1 linia			
Koszt podania leku	1 499,43	4 998,12	-3 498,68
Koszt leku	[redacted]	76 159,77	[redacted]
Koszt całkowity	[redacted]	81 157,89	[redacted]
Terapia PODTRZYMUJĄCA – kolejne linie			

Kategoria wyników	RTX s.c. [PLN]	RTX i.v. [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
Koszt podania leku	903,79	3 012,62	-2 108,83
Koszt leku	[redacted]	45 905,41	[redacted]
Koszt całkowity	[redacted]	48 918,03	[redacted]

* - wyniki bez RSS / z RSS

Na podstawie obliczeń własnych AOTM można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. jest:

- terapia skojarzona – stosowanie RTX s.c. jest droższe o [redacted] bez RSS [redacted] z RSS;
- terapia podtrzymująca 1 linii – stosowanie RTX s.c. jest droższe o [redacted] bez RSS; tańsze o [redacted] z RSS;
- terapia podtrzymująca kolejnych linii – stosowanie RTX s.c. jest droższe o [redacted] bez RSS; tańsze o [redacted] z RSS.

Na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. bez uwzględnienia RSS w miejsce RTX i.v. jest droższe w każdym rozpatrywanym wskazaniu w 100% symulacji. Uwzględniając RSS RTX s.c. w terapii skojarzonej jest droższy w 95,8% symulacji, w terapii podtrzymującej I linii RTX s.c. jest droższy w 89,1% symulacji, natomiast w terapii podtrzymującej kolejnych linii RTX s.c. jest droższy również w 89,1% symulacji.

Na podstawie obliczeń własnych analitycy AOTM oszacowali, że cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero dla produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, kod EAN: 5902768001099, dla poszczególnych wskazań wynosi:

- terapia indukcyjna (w skojarzeniu z chemioterapią) – 6 449,07 PLN;
- terapia podtrzymująca 1-szej linii – 6 428,45 PLN;
- terapia podtrzymująca kolejnych linii – 6 437,62 PLN.

Cena zbytu netto za opakowanie zaproponowana przez wnioskodawcę wynosi [redacted]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych rytuksymabu w podaniu podskórnym (RTX s.c.) w porównaniu z rytuksymabem w podaniu dożylnym (RTX i.v.) stosowanego w leczeniu chorych na niezmiernicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki niezmiernicze rozlane z dużych komórek B w ramach proponowanego programu lekowego „RYTUKSYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki niezmiernicze (ICD 10: C82, C83)”.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci chorzy na niezmiernicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu zaawansowania wcześniej nieleczeni lub, u których wystąpiła oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznova po chemioterapii oraz pacjenci chorzy na chłoniaka grudkowego, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące, a także dorośli pacjenci chorzy na chłoniaka niezmierniczego rozlanego z dużych komórek B.

Założono, iż jedynym komparatorem dla rytuksymabu s.c. w określonych powyżej wskazaniach jest rytuksymab i.v.

W ramach analizy porównano stosowanie RTX w następujących wskazaniach:

- terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią;
- terapia podtrzymująca – 1 linia;
- terapia podtrzymująca – kolejne linie.

Dawkowanie wnioskowanego leku (RTX s.c.) przyjęto, zgodnie z ChPL, na poziomie 1400 mg na pacjenta, natomiast dawkowanie komparatora (RTX i.v.) przyjęto na poziomie 375 mg/m², również zgodnie z ChPL – we wszystkich ocenianych wskazaniach dawki są na tym samym poziomie. Schemat podawania (w przeciwieństwie od wartości dawki) obu leków różni się w zależności od wskazania (taki sam dla RTX s.c. i RTX i.v.):

- terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią – uwzględniono pacjentów z chłoniakiem grudkowym nieleczonych wcześniej, jak również w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, a także chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B – RTX podawany co 21 dni w skojarzeniu z chemioterapią (maksymalnie 8 cykli leczenia);
- I linia terapii podtrzymującej – monoterapia, RTX podawany jest co 2 miesiące (przez maksymalnie 2 lata, lub do progresji choroby);
- kolejne linie terapii podtrzymującej – monoterapia, RTX podawany jest co 3 miesiące (przez maksymalnie 2 lata, lub do progresji choroby).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) – wyniki z obu perspektyw są tożsame – w horyzoncie czasowym równym długości stosowania poszczególnych rodzajów terapii:

- terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią – maksymalnie 8 cykli 21-dniowych (do 168 dni);
- terapia podtrzymująca (I linia) – do 2 lat;
- terapia podtrzymująca (kolejne linie) – do 2 lat.

W przypadku, gdy długość terapii została oszacowana na więcej niż 1 rok, dyskontowano koszty z uwzględnieniem 5% stopy dyskontowej.

W niniejszej analizie uwzględniono jedynie koszty leków oraz ich podania, natomiast koszty monitorowania i leczenia działań niepożądanych uznano za koszty nieróżniące, więc zostały one pominięte.

Wnioskowany produkt leczniczy ma być dostępny w ramach programu lekowego, więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej dla postaci podskórnej rytuksymabu.

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkową analizę wrażliwości oraz niezależnie od niej wielokierunkową, probabilistyczną analizę wrażliwości z wykorzystaniem metody Monte Carlo.

W celu oszacowania kosztów wykorzystano model wykonany w programie MS Excel.

Ze względu, iż autorzy AE wnioskodawcy nie uwzględnili możliwości występowania RSS dla komparatora (rytuksymab i.v.) analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając cenę komparatora uzyskaną na podstawie komunikatu NFZ dotyczącego wartości kwoty refundacji oraz ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za okres styczeń-czerwiec 2014 r.

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Na podstawie wyników analizy podstawowej wnioskodawcy można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. w ramach pojedynczego cyklu leczenia jest **tańsze** o [] bez RSS; [] z RSS.

Na podstawie wyników analizy podstawowej wnioskodawcy można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. jest tańsze dla wszystkich rozpatrywanych wskazań:

- terapia skojarzona – stosowanie RTX s.c. jest **tańsze** o [] bez RSS [] z RSS;
- terapia podtrzymująca 1 linii – stosowanie RTX s.c. jest **tańsze** o [] bez RSS; [] z RSS;
- terapia podtrzymująca kolejnych linii – stosowanie RTX s.c. jest **tańsze** o [] bez RSS; [] z RSS.

Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej. We wszystkich analizowanych scenariuszach wykazano, że strategia RTX s.c. względem strategii RTX i.v. jest tańszą opcją terapeutyczną. Największy rozrzut uzyskiwanych wyników obserwowano w przypadku zmiany przyjętej w analizie liczby podań leku. Wynika to z tego, iż w analizie wrażliwości analizowano wyniki przy przyjęciu bardzo skrajnych wartości minimalnych tego parametru (minimum 2 podania w terapii skojarzonej i 1 podanie w terapii podtrzymującej). Przyjmując minimalne wartości tego parametru koszty inkrementalne malały w zakresie około 85-90% (malały oszczędności inkrementalne). Sugeruje to, że różnice w kosztach podania porównywanych interwencji, oprócz samych różnic w kosztach leków, mają znaczny wpływ na wyniki analizy.

W przypadku pozostałych parametrów koszt inkrementalny wahał się w niewielkim zakresie. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników z analizy podstawowej. W żadnym z badanych w analizie wrażliwości przypadków koszt inkrementalny nie był równy lub wyższy wartości 0, co oznacza, iż w każdym przypadku oceniana interwencja względem komparatora jest opcją tańszą.

Na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. jest tańsze w 100% symulacji dla każdego rozpatrywanego wskazania (zarówno z RSS jak i bez RSS).

Cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero, oszacowana w analizie wnioskodawcy, wynosi dla produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, kod EAN: 5902768001099, dla poszczególnych wskazań:

- terapia indukcyjna (w skojarzeniu z chemioterapią) – **7 881,80 PLN**;
- terapia podtrzymująca 1-szej linii – **7 828,72 PLN**;
- terapia podtrzymująca kolejnych linii – **7 839,89 PLN**.

Cena zbytu netto za opakowanie zaproponowana przez wnioskodawcę wynosi [REDACTED]

Obliczenia AOTM:

Na podstawie obliczeń własnych Agencji można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. w ramach pojedynczego cyklu leczenia jest **droższe** o [REDACTED] bez RSS; [REDACTED] z RSS.

Na podstawie obliczeń własnych AOTM można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. jest:

- terapia skojarzona – stosowanie RTX s.c. jest **droższe** o [REDACTED] bez RSS [REDACTED] z RSS;
- terapia podtrzymująca 1 linii – stosowanie RTX s.c. jest **droższe** o [REDACTED] bez RSS; **tańsze** o [REDACTED] z RSS;
- terapia podtrzymująca kolejnych linii – stosowanie RTX s.c. jest **droższe** o [REDACTED] bez RSS; **tańsze** o [REDACTED] z RSS.

Na podstawie **probabilistycznej** analizy wrażliwości można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. **bez uwzględnienia RSS** w miejsce RTX i.v. jest **droższe w każdym rozpatrywanym wskazaniu w 100% symulacji. Uwzględniając RSS** RTX s.c. w terapii skojarzonej jest **droższy w 95,8% symulacji**, w terapii podtrzymującej I linii RTX s.c. jest droższy w **89,1% symulacji**, natomiast w terapii podtrzymującej kolejnych linii RTX s.c. jest droższy również w **89,1% symulacji**.

Na podstawie obliczeń własnych analitycy AOTM oszacowali, że cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero dla produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, kod EAN: 5902768001099, dla poszczególnych wskazań wynosi:

- terapia indukcyjna (w skojarzeniu z chemioterapią) – **6 449,07 PLN**;
- terapia podtrzymująca 1-szej linii – **6 428,45 PLN**;
- terapia podtrzymująca kolejnych linii – **6 437,62 PLN**.

Cena zbytu netto za opakowanie zaproponowana przez wnioskodawcę wynosi [REDACTED]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (chłoniak grudkowy oraz chłoniak rozlany z dużych komórek B), zgodnie z projektem uzgodnionego programu lekowego „RYTUKSYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”.

Populacja i wielkość sprzedaży

Według autorów BIA wnioskodawcy populację docelową dla wnioskowanej interwencji stanowią chorzy ze wskazaniami zgodnymi z uwzględnionymi w ChPL MabThera s.c., dookreślonymi w myśl treści uzgodnionego programu lekowego, obejmując:

- wcześniej nieleczonych chorych z niezziarniczym chłoniakiem grudkowym w III lub IV stopniu zaawansowania (RTX stosowany w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni, nie więcej niż 8 podań): terapia indukcyjna, w ramach której pierwsze podanie rytuksymabu odbywa się zawsze w formie wlewu dożylnego (i.v.);
- chorych z niezziarniczym chłoniakiem grudkowym w III lub IV stopniu zaawansowania, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem: terapia podtrzymująca – I linia (RTX stosowany w monoterapii raz na 2 miesiące przez maksymalny okres dwóch lat);
- chorych w fazie nawrotu choroby lub w przypadku oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem: terapia podtrzymująca – kolejne linie (RTX stosowany w monoterapii raz na 3 miesiące przez maksymalny okres dwóch lat);
- chorych na chłoniaki niezziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20 (RTX stosowany w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni, nie więcej niż 8 podań), pierwsze podanie leku odbywa się zawsze w formie wlewu dożylnego (i.v.).

Oszacowanie wielkości populacji docelowej w BIA wnioskodawcy oparto na danych NFZ, dotyczących realizacji terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych” w latach 2009-2010, danych KRN dotyczących nowych przypadków chłoniaka grudkowego (ICD-10: C82) oraz chłoniaka rozlanego (ICD-10: C83) w latach 1999-2011 wraz z prognozą na lata 2012-2016 oraz wynikach badania ankietowego i wynikach badania PRIMA.

Na podstawie danych z wymienionych źródeł oszacowano, że w latach 2015-2016 na niezziarnicze chłoniaki grudkowe zachoruje w Polsce odpowiednio 392 i 413 osób (oszacowanie na podstawie regresji wykładniczej), natomiast na niezziarnicze chłoniaki rozlane zachoruje ok. 1 949 osób w 2015 r. i 2 023 w 2016 r. (średnia liczba przypadków na podstawie przebiegu funkcji liniowej oraz regresji wielomianowej).

Prognozy dotyczące liczebności populacji wnioskowanej przedstawiono w rozbiciu na 5 subpopulacji pacjentów, obejmujących: pacjentów z rozpoznaniem C82 kwalifikujących się do terapii indukcyjnej I linii oraz kolejnych linii, terapii podtrzymującej I linii i kolejnych linii, a także chorych leczonych w ramach terapii skojarzonej w rozpoznaniu C83. Szacunki na lata 2015-2016 przedstawiono w poniższej tabeli. Wg najbardziej prawdopodobnego scenariusza liczebność populacji chorych na chłoniaki niezziarnicze w rozpoznaniach ICD-10: C82 i C83, tj. zgodnej z wnioskiem refundacyjnym, wyniesie w latach 2015-2016 odpowiednio **2 492** oraz **2 597** pacjentów.

Tabela 40. Szacowana liczebność populacji

Subpopulacja		Scenariusz minimalny		Scenariusz najbardziej prawdopodobny		Scenariusz maksymalny	
		2015 r.	2016 r.	2015 r.	2016 r.	2015 r.	2016 r.
C82	Terapia indukcyjna - I linia	233	241	254	267	261	275
	Terapia podtrzymująca – I linia	185	192	202	213	208	219
	Terapia indukcyjna - kolejne linie	111	114	120	126	123	129
	Terapia podtrzymująca – kolejne linie	73	74	78	82	81	84
	RAZEM	602	621	654	688	673	707
C83	Terapia skojarzona	1 727	1 769	1 838	1 909	1 950	2 048
RAZEM (C82+C83)		2 329	2 390	2 492	2 597	2 623	2 755

Obecnie chorzy na chłoniaki niezziarnicze leczeni są m.in. w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)”, w ramach którego zakwalifikowani pacjenci z chłoniakiem grudkowym w III lub IV stadium zaawansowania oraz pacjenci z chłoniakiem niezziarniczym rozlanym leczeni są za pomocą terapii rytuksymabem w podaniu dożylnym. Przyjęto, że MabThera s.c. będzie konkurowała o udziały w rynku wyłącznie z produktem leczniczym zawierającym tę samą substancję czynną (rytuksymab) stosowaną w podaniu dożylnym (MabThera i.v.).

Do oszacowań związanych z udziałami w rynku wnioskowanej technologii oraz komparatora wykorzystano założenia dotyczące porównania preferencji lekarzy w zakresie stosowania postaci dożylnej oraz podskórnej

leku. Z powodu braku danych dotyczących bezpośrednio leczenia rytuksymabem, oparto się na danych pochodzących z badań nad substancją trastuzumab w podaniu podskórnym lub dożylnym, stosowaną w leczeniu chorych z rakiem piersi (Pivot 2013). Przyjęto na tej podstawie, że rytuksymab s.c. przejmie w 2015 roku **73,80%** udziałów w rynku rytuksymabu i.v. i udział ten będzie utrzymywał się na tym samym poziomie w kolejnych latach.

Uwagi analityków AOTM:

- 1) Do weryfikacji przyjętych przez autorów BIA wnioskodawcy oszacowań wykorzystano dodatkowe dane NFZ, dotyczące liczebności populacji leczonej rytuksymabem i.v., otrzymane dnia 13.10.2014 r. przez AOTM pismem znak: NFZ/DF/DGL/2014/073/0342/W/3151/ALA. Wg danych NFZ, w 2012 roku w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83)” w 2012 r. leczonych było łącznie 885 pacjentów (od lipca 2012 r.), 1740 pacjentów w 2013 roku, a w 2014 roku, w okresie od stycznia do lipca – 1233 pacjentów. Na podstawie porównania danych NFZ z prognozami przedłożonymi przez wnioskodawcę można stwierdzić różnice zarówno w liczebności subpopulacji C82 jak i C83. Zidentyfikowane rozbieżności między szacunkami z BIA wnioskodawcy a danymi udostępnionymi przez NFZ wynikają najprawdopodobniej m. in. z różnicy w populacji docelowej programu lekowego (rytuksymab i.v.), dla którego przekazano dane, a populacją docelową rozpatrywanej technologii (rytuksymab s.c.). Dane dotyczące chorych z rozpoznaniem C82 udostępnione przez NFZ nie uwzględniają leczenia jednej z wnioskowanych subpopulacji pacjentów ze wskazaniem C82, tj. leczenie podtrzymujące I linii (pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem), o którą obowiązujący program lekowy rozszerzono dopiero w lipcu 2014 r. Szacunki z BIA wnioskodawcy uznano zatem za bardziej wiarygodne, tym bardziej że dane NFZ dla pełnego roku są dostępne tylko dla roku 2013 r. i prowadzenie wnioskowania na ich podstawie nie byłoby uzasadnione.

Tabela 41. Refundacja substancji czynnej rytuksymab w ramach programu lekowego "Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83), dane NFZ

Kod rozpoznania ICD-10	2012 rok	2013 rok	2014 rok (styczeń – lipiec)
C82	222	478	355
C83	663	1262	878
RAZEM	885	1740	1233

Źródło: pismo NFZ z dn. 13.10.2014 r., znak NFZ/DF/DGL/2014/073/0342/W/3151/ALA

- 2) W oszacowaniach dotyczących populacji docelowej dla produktu MabThera s.c. nie uwzględniono populacji pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C85. Jak podają sami autorzy BIA wnioskodawcy jest możliwe, że pewna liczba chorych z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym jest klasyfikowana do kodu ICD-10:C85. Uzgodniony z MZ program lekowy dla rytuksymabu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych ściśle ogranicza populację docelową do rozpoznań ICD-10: C82 oraz C83, niemniej jednak wg danych otrzymanych z NFZ pismem znak: NFZ/CF/DGL/2014/073/032/W/3151/ALA z dnia 13 października 2014 r., przy obecnym kształcie programu występowały przypadki refundacji rytuksymabu i.v. również dla pacjentów z rozpoznaniem C85. Były to jednak przypadki jednostkowe (1 pacjent, dla którego sfinansowano leczenie w 2012 r., 1 pacjent w roku 2013 oraz 4 pacjentów w okresie styczeń-lipiec 2014), dlatego za zasadne uznaje się ich pominięcie w oszacowaniach niniejszej analizy.

Liczba podań

Zgodnie z uzgodnionym programem lekowym "RYTUKSYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)", częstotliwość stosowania rytuksymabu, a co za tym idzie – liczba podań, jest uzależniona od stanu klinicznego pacjenta. W terapii indukcyjnej chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania oraz w terapii chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B przyjęto stosowanie leku co 21 dni (leczenie obejmuje nie więcej niż 8 podań), przy czym w leczeniu indukcyjnym I podanie zawsze odbywa się w formie dożylnej. Natomiast w leczeniu podtrzymującym, wśród pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne RTX s.c. stosuje się raz na 2 miesiące, a wśród pacjentów w fazie nawrotu choroby lub w przypadku oporności na leczenie, RTX s.c. stosowany jest raz na 3 miesiące. Stosowanie RTX s.c. jest możliwe od pierwszego podania.

Na potrzeby oszacowań BIA wnioskodawcy założono, że średnia roczna liczba podań RTX s.c. będzie w praktyce wynosić odpowiednio: 5,491 w terapii RTX skojarzonej z chemioterapią (zarówno wśród pacjentów z chłoniakiem grudkowym, jak i rozlanym), 3,187 w I linii terapii podtrzymującej leczenia chorych na chłoniaki grudkowe oraz 2,392 w kolejnych liniach terapii podtrzymującej w leczeniu chorych na chłoniaki

grudkowe. Liczba podań została oszacowana na podstawie średniej z badań, którą skorygowano równomiernym napływem pacjentów do programu.

Perspektywa

NFZ oraz poszerzona (**NFZ+pacjent**). Wyniki z obu perspektyw są **tożsame** (ze względu na sposób finansowania rozpatrywanych interwencji), dlatego w niniejszym opracowaniu wyniki nie będą zestawione osobno dla poszczególnych perspektyw.

Horyzont czasowy

2-letni (styczeń 2015-grudzień 2016).

Rozpatrywane scenariusze

Scenariusz aktualny – jest odzwierciedleniem obecnej sytuacji, w której chorzy na chłoniaki grudkowe lub chłoniaki rozlane z dużych komórek B są leczeni rytuksymabem i.v. w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83)”.

Scenariusz nowy – odzwierciedla sytuację, w której rytuksymab s.c. będzie finansowany ze środków publicznych w terapii pacjentów z chłoniakiem grudkowym lub chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (rozszerzenie programu lekowego o rytuksymab s.c. – „RYTUksYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki niezmiernicze (ICD 10: C82, C83)”.

Koszty

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego, zaliczone do kategorii kosztów różniących (MabThera s.c. vs. MabThera i.v.), tj.:

- koszt leków (koszt produktu leczniczego MabThera s.c. oraz MabThera i.v.),
- koszt podania leków.

W BIA wnioskodawcy pominięto natomiast nieróżniące koszty medyczne, tj. koszt monitorowania stanu zdrowia chorego oraz koszt leczenia działań niepożądanych, a także bezpośrednie koszty niemedyczne oraz koszty pośrednie.

Tabela 42. Cena oraz dawkowanie technologii wnioskowanej oraz alternatywnej

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Dawka	Cena [PLN]			Kategoria dost.	Dopłata pacjenta
				CZN	UCZ	CHB		
rytuksymab	MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg	1 fiolka, a 11,7 ml	1400 mg				Bezpłatnie	0
rytuksymab	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.a 10 ml	375 mg/m ²	2 263,90	2 445,01	2 567,26	Bezpłatnie	0
rytuksymab	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 50 ml		5 659,74	6 112,52	6 418,15	Bezpłatnie	0

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto;

Źródło: wnioski refundacyjne, Obwieszczenie MZ z dnia 22 sierpnia 2014 r.

W populacji docelowej zalecana, jednorazowa dawka produktu leczniczego rytuksymab s.c. to 1400 mg, natomiast dawka rytuksymabu i.v. zależy od powierzchni ciała pacjenta i została określona na poziomie 375 mg/m² p.c. Aby zatem oszacować koszt terapii rytuksymabem i.v. autorzy analizy wnioskodawcy przyjęli średnią powierzchnię ciała pacjenta na poziomie 1,819 m². Jest to średnia powierzchnia ciała chorych uczestniczących w badaniu SABRINA, którzy przyjmowali rytuksymab w podaniu dożylnym. Do analizy wrażliwości włączono także uśrednioną wartość pochodzącą z opinii eksperckich (1,740 m²) oraz średnią powierzchnię ciała obliczoną na podstawie danych GUS (1,836 m²).

Tabela 43. Koszt leku w jednym podaniu – 1 cykl terapii RTX

Produkt	Wielkość opakowania [mg]	BSA [m ²]	Dawka / cykl	Dawka / pacjent / cykl [mg]	Cena hurtowa brutto* ¹		Koszt RTX / cykl [PLN]*
					1 opak. [PLN]	1 mg [PLN]	
MabThera i.v.	2 x 100	1,740	375 mg/m ²	652,5	2 567,26	12,8363	8 375,69
	500				6 418,15		
Mabthera s.c.	1 400		1 400 mg	1 400			
MabThera i.v.	2 x 100	1,819	375 mg/m ²	682,125	2 567,26	12,8363	8 755,96
	500				6 418,15		
Mabthera s.c.	1 400		1 400 mg	1 400			
MabThera i.v.	2 x 100	1,836	375 mg/m ²	688,5	2 567,26	12,8363	8 837,79
	500				6 418,15		
Mabthera s.c.	1 400		1 400 mg	1 400			

*cena bez uwzględnienia RSS/ cena z uwzględnieniem RSS; ¹ cena efektywna dla płatnika publicznego;

Źródło: BIA wnioskodawcy

Na podstawie wyżej scharakteryzowanych założeń oszacowano, że koszt cyklu leczenia rytuksymabem s.c. wyniesie [] (koszt RTX s.c. z uwzględnieniem zaproponowanego RSS: []) i będzie niższy od kosztu komparatora, którego koszt za cykl leczenia wynosi 8 755,96 PLN (w wariancie podstawowym przy przyjętej powierzchni ciała pacjenta na poziomie 1,819 m²).

Wg autorów BIA wnioskodawcy, przewagą technologii wnioskowanej nad komparatorem jest możliwość jego podania pacjentowi w warunkach ambulatoryjnych, podczas gdy rytuksymab i.v. może być podawany wyłącznie w ramach hospitalizacji (100% populacji). Stanowi to istotny koszt różniący w przedłożonej analizie. Rytuksymab s.c. może być natomiast podawany zarówno w ambulatorium, jak i w ramach hospitalizacji, a odsetek pacjentów kwalifikujących się do każdego z rodzajów podania zależy od faktu skojarzenia z chemioterapią. Do ww. oszacowań wykorzystano dane z badania PrefHer (Pivot 2012, badanie poświęcone substancji trastuzumab w raku piersi, badające preferencje pacjentek względem stosowania postaci podskórnej i dożylnej) oraz dane dotyczące odsetka świadczeń chemioterapii wykonywanych w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym (IOOZ Uczelni Łazarskiego⁵). Na podstawie powyższych źródeł, autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli odpowiednio założenia, że lek w warunkach ambulatoryjnych będzie przyjmowało 90% pacjentów poddawanych monoterapii RTX s.c., natomiast spośród chorych poddawanych terapii RTX s.c. w skojarzeniu z chemioterapią, odsetek ten będzie wynosił 50%.

⁵ <http://instytuty.lazarski.pl/iooz/wydawnictwa/raport-onkologiczny/>

Tabela 44. Koszt podania RTX s.c. w terapii skojarzonej z chemioterapią oraz w monoterapii

Rodzaj terapii	Podanie	Ambulatorium			Hospitalizacja			Średni koszt podania
		% pacj.	pkt. (w.pkt.)	koszt świadczenia [PLN]	% pacj.	pkt. (w.pkt.)	koszt świadczenia [PLN]	
Terapia RTX w skojarzeniu z chemioterapią	Pierwsze podanie (RTX i.v.)	0%	2 (52,00 PLN)	n.d.	100	9 (52,00 PLN)	468,00	468,00
	Kolejne podanie (RTX s.c.)	50%		104,00	50%		468,00	286,00
Terapia podtrzymująca – monoterapia RTX	Każde podanie (RTX s.c.)	90%		104,00	10%		468,00	140,40

*pkt – wycena punktowa; w.pkt. – koszt punktu [PLN];

Koszty podania rytuksymabu i.v. są stałe (lek można podawać wyłącznie w ramach hospitalizacji) i wynoszą 468,00 PLN, co wynika z iloczynu liczby jednostek rozliczeniowych (9 jednostek) oraz ceny jednostkowej punktu (52 PLN). Koszt podania rytuksymabu s.c. zależy natomiast od etapu wdrożonego leczenia (pierwsze bądź kolejne podanie) oraz składu terapii (monoterapia RXT bądź RXT w skojarzeniu z chemioterapią). Średni koszt podania RTX s.c. oszacowano z uwzględnieniem odsetków pacjentów, którzy mogą przyjmować lek w warunkach ambulatoryjnych (gdzie koszt podania to 104,00 PLN) lub w ramach hospitalizacji (której koszt to 468,00 PLN). W zależności od powyższych zmiennych, koszt podania RTX w terapii skojarzonej z chemioterapią to 468,00 dla pierwszego podania oraz 286,00 PLN w kolejnych podaniach (z uwzględnieniem odsetków pacjentów, którzy mogą przyjmować lek podczas hospitalizacji – 50% oraz w ambulatorium – 50%). Uśredniony koszt podania we wskazaniach uwzględniających monoterapię RTX wynosi natomiast 140,40 PLN (wartość uwzględniająca odsetek osób, które mogą przyjmować lek w ramach hospitalizacji – 10% oraz w ambulatorium – 90%).

Wszystkie koszty uwzględnione w BIA wnioskodawcy są tożsame z kosztami uwzględnionymi w AE wnioskodawcy.

Komentarz analityków AOTM:

- 1) Średnia powierzchnia ciała uwzględniona w analizie podstawowej (1,819 m²), której wartość zaczerpnięto z badania SABRINA, pochodzi z ramienia chorych leczonych rytuksymabem i.v., natomiast średnia powierzchnia ciała z ramienia rytuksymabu s.c. jest niższa i wyniosła 1,74 m². Istnieje więc ryzyko zawyżenia realnej powierzchni ciała pacjentów z chłoniakami niezłazniczymi, a co za tym idzie – kosztów rytuksymabu i.v. Niemniej jednak wartość 1,74 m² stanowi jednocześnie uśrednioną powierzchnię ciała pochodzącą z badania ankietowego wśród ekspertów klinicznych i została wykorzystana do oszacowań analizy wrażliwości.
- 2) Oszacowania dotyczące odsetka pacjentów, kwalifikujących się do podania RTX s.c. w monoterapii **w warunkach ambulatoryjnych** (90%) zostały oparte o preferencje pacjentów z badania PrefHer, oceniającego preferencje pacjentek względem stosowania substancji trastuzumab **w formie dożyłnej oraz podskórnej**. Wyniki badania przeniesiono na rytuksymab przyjmując, że 90% pacjentów będzie preferowało formę podskórną nad dożylną, co utożsamiono z wyborem trybu podania – w warunkach ambulatoryjnych vs. w ramach hospitalizacji. Wydaje się, że preferencje pacjentów względem drogi podania nie powinny być tak łatwo przenoszone na tryb podania, a także należy zauważyć, że decyzja o zastosowaniu leku w warunkach ambulatoryjnych będzie zależała również od lekarza prowadzącego. Należy podkreślić konieczność ostrożnej interpretacji wyników analizy, ze względu na fakt, iż różnice w kosztach porównywanych terapii wynikają głównie z faktu przyszłego możliwego zastosowania RTX s.c. w opiece ambulatoryjnej, co wiąże się z niższymi kosztami podania. Źródło założenia o odsetku pacjentów poddawanych leczeniu RTX s.c. skojarzonemu z chemioterapią w warunkach ambulatoryjnych (50%) uznano natomiast za bardziej wiarygodne.
- 3) W ramach AKL zidentyfikowano istotne statystycznie różnice w zakresie działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz reakcji związanych z podaniem leku, a także w zakresie występowania rumienia oraz wysypki. Mimo to, informacje zawarte w ChPL stwierdzają łagodne bądź umiarkowane nasilenie działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz reakcji związanych z podaniem leku, które nie wymagają zastosowania specyficznego leczenia. Wg dostępnych danych objawy ustępują samoistnie, a zatem nie generują dodatkowych kosztów, ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z leczeniem rytuksymabem s.c. w porównaniu do rytuksymabu i.v.

Pominięcie kosztów leczenia działań niepożądanych uznano za zasadne. Potwierdzeniem jest fakt wyceny przez NFZ leczenia działań niepożądanych stopnia 1. i 2. na 0 jednostek rozliczeniowych w ramach Katalogu świadczeń wspomagających (Załącznik 1j do Zarządzenia nr 68/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2011 r.).

Kluczowe założenia

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, produkt leczniczy MabThera s.c. (rytuksymab) ma być dostępny w ramach nowej grupy limitowej, w której sam będzie wyznaczał podstawę limitu finansowania. Rytuksymab będzie dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca zaproponował RSS

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń wykonanej analizy wpływu na budżet.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Szacunki oparto o dane epidemiologiczne, skorygowane liczebnością pacjentów leczonych we wnioskowanych wskazaniach (dane NFZ), co stanowi wiarygodne źródło danych.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Zmiany w udziałach w rynku poszczególnych substancji uzasadniono na podstawie badania preferencji lekarzy w zakresie stosowania postaci dożylniej oraz podskórnej substancji trastuzumab w leczeniu pacjentek z nowotworem piersi. Założenie oparto więc na danych dotyczących innej populacji docelowej i substancji czynnej niż wnioskowana, co skutkuje niepewnością przedstawionych oszacowań. Badanie przeprowadzono w 11 krajach, w tym w Polsce, dlatego wydaje się, że preferencje personelu medycznego można przenieść na warunki polskiej praktyki klinicznej w zakresie stosowania rytuksymabu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/?	W zestawieniu z danymi uzyskanymi z NFZ za lata 2012-14, oszacowania przedłożone przez wnioskodawcę wydają się przeszacowane. Niemniej jednak sposób szacowania populacji przez autorów BIA, tj. uwzględnienie danych epidemiologicznych KRN oraz danych NFZ za lata 2009-10, uznano za wiarygodny. Dane NFZ nie uwzględniają liczby pacjentów z rozpoznaniem C82 – terapia podtrzymująca I linii, dla której w raportowanym okresie rozliczeniowym RTX nie był przedmiotem refundacji. Szczegółowy komentarz – patrz Rozdz. 5.1., „Populacja i wielkość sprzedaży”
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej produktu leczniczego MabThera s.c. to program lekowy, a więc z definicji lek dostępny będzie dla pacjenta bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	NIE/?	Uzasadnienie – patrz komentarz pod tabelą.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	?	Na podstawie danych z komunikatu NFZ dotyczącego wartości kwoty refundacji oraz ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za okres styczeń-czerwiec 2014 r. można wnioskować, że komparator (rytuksymab i.v.) jest dostępny dla NFZ w niższej cenie, niż cena uwzględniona przez autorów BIA wnioskodawcy – patrz „Obliczenia własne Agencji”.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono błędów w obliczeniach/ ekstrakcji danych.

Komentarz analityków AOTM

Wnioskodawca ubiega się o utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego MabThera s.c. (rytuksymab s.c.), powołując się na art. 15 ust. 3 pkt. 1 ustawy o refundacji, tj. sytuację, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Włączone do AKL dowody naukowe (badanie SABRINA oraz SparkThera) świadczą jednak o porównywalnym efekcie zdrowotnym, nie wykazując różnic znamiennych statystycznie w zakresie **istotnych klinicznie** punktów końcowych.

Wnioskodawca w uzasadnieniu utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej, zawartym w piśmie z dnia 1 października 2014 r. przekazanym w odpowiedzi na uwagi do analiz odnośnie niespełnienia wymagań minimalnych, powołuje się na:

- argument, że rytuksymab s.c. skraca czas podania leku w porównaniu z rytuksymabem i.v., co przynosi oszczędności dla jednostki medycznej i może wpływać na poprawę jakości życia chorych. Przy ustalaniu grupy limitowej, zgodnie z art. 15 ust. 3 ustawy o refundacji, bierze się pod uwagę porównanie wielkości kosztów uzyskania dodatkowego (w przypadku tworzenia grupy odrębnej) efektu zdrowotnego. Podczas gdy zachodzi różnica w kosztach stosowania rytuksymabu w zależności od drogi podania leku i zostało to wykazane w powołaniu na konkretne źródła, nie wykazano wiarygodnie, aby stosowanie rytuksymabu s.c. wiązało się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego, w zestawieniu z rytuksymabem i.v. Zdaniem wnioskodawcy różnica w czasie podawania leku może mieć wpływ na jakość życia chorych, ale nie zostało to wykazane w żadnym

- dostępnym badaniu, a stanowi jedynie przypuszczenie. Przywołane opracowanie wtórne Shpilberg 2013 też odnosi się jedynie do potencjału formy podskórnej rytuksymabu w zakresie poprawy jakości życia chorych, brak jednak rzeczywistych danych na ten temat;
- 2) wykazaną wyższość (w badaniu SABRINA) wnioskowanej technologii nad refundowaną technologią alternatywną w zakresie surogatowych punktów końcowych wyrażonych parametrami farmakokinetycznymi C_{trough} oraz AUC. Wnioskodawca twierdzi, że są one związane z długotrwałymi wynikami klinicznymi, co daje przesłanki by twierdzić, że rytuksymab s.c. ma wyższą skuteczność niż rytuksymab i.v. W odniesieniu do **istotnych klinicznie** punktów końcowych badanie SABRINA uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy wykazało jednak, że rytuksymab s.c. ma nie gorszy od rytuksymabu i.v. profil efektywności klinicznej (patrz – wyniki analizy klinicznej, Rozdz. 3), co stanowiło podstawę przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów w ramach analizy ekonomicznej. Na tej podstawie można stwierdzić (jak stwierdził w analizie sam wnioskodawca), że „obie terapie (rytuksymab s.c. oraz rytuksymab i.v. – przyp. analityka AOTM) różnią się drogą podania leków, natomiast ich efektywność kliniczna jest taka sama”. Na wykazanie nie gorszej od rytuksymabu i.v. efektywności klinicznej nastawione były badania rejestracyjne leku testujące hipotezę *non-inferiority*. Co prawda po dozwolonym przeliczeniu wyniku badania SABRINA zgodnie z hipotezą *superiority* wykazano wyższość rytuksymabu s.c. nad rytuksymabem i.v. w pierwszorzędnym punkcie końcowym, dotyczył on jednak surogatowego parametru farmakokinetycznego. Istotne klinicznie punkty końcowe wykazały brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi technologiami, dlatego niezasadne jest przyjęcie założenia o wyższej skuteczności klinicznej formy podskórnej leku, co jednocześnie wskazuje na niespełnienie warunków utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej dla rytuksymabu s.c. Aby mogła być utworzona odrębna grupa limitowa droga podania leku musi **w istotny sposób** mieć wpływ na **efekt zdrowotny** lub **dodatkowy efekt zdrowotny**. Wymóg ten nie został spełniony – na zasadzie pharmacokinetic-based bridging, można jedynie wnioskować, że jeżeli rytuksymab w podaniu podskórnym nie jest gorszy niż rytuksymab w podaniu dożylnym w zakresie odpowiednich parametrów farmakokinetyki, to wyniki te można odnieść na skuteczność kliniczną (zakłada się, że jeżeli po podaniu podskórnym rytuksymabu osiągnięty zostanie poziom C_{trough} w surowicy co najmniej tak wysoki, jak uzyskuje się po podaniu dożylnym rytuksymabu, zapewni to co najmniej ten sam stopień wysycenia docelowego, który z kolei pozwoli osiągnąć ten sam poziom skuteczności terapii). Niezasadne jednak byłoby przyjęcie, że wyższość wykazana w zakresie farmakokinetyki przekłada się na wyższą skuteczność leku. W zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych wykazano porównywalność analizowanych terapii.

Analiza przytoczonych przez autorów BIA wnioskodawcy argumentów jednoznacznie sugeruje brak zasadności utworzenia odrębnej grupy limitowej. Niemniej jednak, ewentualnym argumentem za utworzeniem odrębnej grupy limitowej może być szerszy zakres wskazań RTX i.v. (refundowany on jest również w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” oraz w ramach katalogu chemioterapii w rozpoznaniach wg ICD-10 C81, C85, C88 i C91).

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek*	2015: 2 492 2016: 2 597
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	2015: 2 492 2016: 2 597
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	2015: 0 2016: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	2015: 1 839 2016: 1 917

*W BIA wnioskodawcy liczba pacjentów, u których może być stosowany wnioskowany lek została opisana jako chorobowość 5-letnia: 6 524 osób; jednocześnie wnioskodawca utożsamia populację pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana z populacją docelową wskazaną we wniosku.

Tabela 47 Wyniki scenariusza aktualnego – wariant najbardziej prawdopodobny oraz warianty skrajne

Kategorie kosztowe	Horyzont czasowy	
	2015	2016
Wariant minimalny		
Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.	2 329	2 390
Koszt podania leku [PLN]	5 679 779,35	5 929 820,48
Koszt leku [PLN]	101 649 672,91	106 124 600,21
Wydatki całkowite [PLN]	107 329 452,26	112 054 420,69
Wariant najbardziej prawdopodobny		
Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.	2 492	2 597
Koszt podania leku [PLN]	6 073 079,41	6 438 715,48
Koszt leku [PLN]	113 623 178,08	120 463 979,67
Wydatki całkowite [PLN]	119 696 257,49	126 902 695,14
Wariant maksymalny		
Liczba pacjentów leczonych RTX i.v.	2 623	2 755
Koszt podania leku [PLN]	6 398 906,68	6 838 575,07
Koszt leku [PLN]	120 838 055,09	129 140 828,67
Wydatki całkowite [PLN]	127 236 961,77	135 979 403,75

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy – wariant podstawowy

Kategorie kosztowe	Horyzont czasowy	
	2015 r.	2016 r.
Liczba pacjentów leczonych RTX	2 492	2 597
- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.	1 839	1 917
RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [PLN]	763 776,00	795 132,00
RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [PLN]	14 289 728,58	14 876 377,97
koszt leku + koszt pierwszego podania RTX i.v.	15 053 504,58	15 671 509,97
RTX s.c. - koszt podania leku [PLN]	2 182 379,72	2 298 115,80
RTX s.c. - koszt leku [PLN]*		
koszt leku + koszt podania RTX s.c.*		
- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.	653	680
RTX i.v. - koszt podania leku [PLN]	1 591 944,00	1 686 475,77
RTX i.v. - koszt leku [PLN]	29 784 187,57	31 552 812,55
koszt leku + koszt podania RTX i.v.	31 376 131,57	33 239 288,32
Wydatki całkowite [PLN]*		

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

Kategorie kosztowe	Horyzont czasowy	
	2015 r.	2016 r.
RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [PLN]	763 776,00	795 132,00
RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [PLN]	14 289 728,58	14 876 377,97
koszt leku + koszt pierwszego podania RTX i.v.	15 053 504,58	15 671 509,97
RTX s.c. - koszt podania leku [PLN]	2 182 379,72	2 298 115,80
RTX s.c. - koszt leku [PLN]*		
koszt leku + koszt podania RTX s.c.*		
RTX i.v. - koszt podania leku [PLN]	-4 481 135,42	-4 752 239,71
RTX i.v. - koszt leku [PLN]	-83 838 990,51	-88 911 167,12

Kategorie kosztowe	Horyzont czasowy	
	2015 r.	2016 r.
koszt leku + koszt podania RTX i.v.	-88 320 125,92	-93 663 406,83
Wydatki całkowite [PLN]*		

* - wartość bez RSS / wartość z RSS

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera s.c. (rytuksymab s.c.) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie **wariantu najbardziej prawdopodobnego**, spowoduje inkrementalny spadek wydatków z perspektywy płatnika publicznego o [redacted]. Wyniki z perspektywy poszerzonej są tożsame z perspektywą płatnika publicznego.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusze skrajne

Kategorie kosztowe	Horyzont czasowy	
	2015 r.	2016 r.
Wariant minimalny		
Liczba pacjentów leczonych RTX	2 329	2 390
- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.	1 496	1 535
RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [PLN]	622 440,00	638 352,00
RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [PLN]	11 139 662,05	11 424 435,36
koszt leku + koszt pierwszego podania RTX i.v.	11 762 102,05	12 062 787,36
RTX s.c. - koszt podania leku [PLN]	3 025 545,58	3 169 616,41
RTX s.c. - koszt leku [PLN]*		
koszt leku + koszt podania RTX s.c.*		
- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.	833	855
RTX i.v. - koszt podania leku [PLN]	2 031 793,77	2 121 852,07
RTX i.v. - koszt leku [PLN]	36 362 534,39	37 974 286,70
koszt leku + koszt podania RTX i.v.	38 394 328,16	40 096 138,77
Wydatki całkowite [PLN]*		
Wariant maksymalny		
Liczba pacjentów leczonych RTX	2 623	2 755
- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.	2 151	2 260
RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [PLN]	895 752,00	941 148,00
RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [PLN]	16 915 534,94	17 772 800,82
koszt leku + koszt pierwszego podania RTX i.v.	17 811 286,94	18 713 948,82
RTX s.c. - koszt podania leku [PLN]	967 076,90	1 037 420,71
RTX s.c. - koszt leku [PLN]*		
koszt leku + koszt podania RTX s.c.*		
- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.	472	495
RTX i.v. - koszt podania leku [PLN]	1 151 308,63	1 229 033,86
RTX i.v. - koszt leku [PLN]	21 741 510,38	23 209 286,91
koszt leku + koszt podania RTX i.v.	22 892 819,01	24 438 320,77
Wydatki całkowite [PLN]*		

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

Kategorie kosztowe	Horyzont czasowy	
	2015 r.	2016 r.
Wariant minimalny		
RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [PLN]	622 440,00	638 352,00
RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [PLN]	11 139 662,05	11 424 435,36

Kategorie kosztowe	Horyzont czasowy	
	2015 r.	2016 r.
koszt leku + koszt pierwszego podania RTX i.v.	11 762 102,05	12 062 787,36
RTX s.c. - koszt podania leku [PLN]	3 025 545,58	3 169 616,41
RTX s.c. - koszt leku [PLN]*		
koszt leku + koszt podania RTX s.c.*		
RTX i.v. - koszt podania leku [PLN]	-3 647 985,58	-3 807 968,41
RTX i.v. - koszt leku [PLN]	-65 287 138,53	-68 150 313,51
koszt leku + koszt podania RTX i.v.	-68 935 124,10	-71 958 281,91
Wydatki całkowite [PLN]*		
Wariant maksymalny		
RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [PLN]	895 752,00	941 148,00
RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [PLN]	16 915 534,94	17 772 800,82
koszt leku + koszt pierwszego podania RTX i.v.	17 811 286,94	18 713 948,82
RTX s.c. - koszt podania leku [PLN]	967 076,90	1 037 420,71
RTX s.c. - koszt leku [PLN]*		
koszt leku + koszt podania RTX s.c.*		
RTX i.v. - koszt podania leku [PLN]	-5 247 598,05	-5 609 541,21
RTX i.v. - koszt leku [PLN]	-99 096 544,71	-105 931 541,76
koszt leku + koszt podania RTX i.v.	-104 344 142,76	-111 541 082,98
Wydatki całkowite [PLN]*		

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera s.c. (rytuksymab s.c.) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie **wariantu minimalnego**, spowoduje

Wyniki z perspektywy poszerzonej są tożsame perspektywie płatnika publicznego.

Poza trzema wymaganymi wariantami, tj. podstawowym, minimalnym i maksymalnym, autorzy BIA wnioskodawcy przedstawili dodatkowo jednokierunkową analizę wrażliwości na podstawie 9 scenariuszy, w ramach których testowano wpływ 4 zmiennych na wydatki z budżetu płatnika publicznego. Oszacowania uwzględniają zmienność następujących parametrów: wielkość populacji leczonej rytuksymabem, powierzchnia ciała chorych, odsetek pacjentów, którzy mogą być leczeni RTX s.c. w warunkach ambulatoryjnych oraz udział w rynku RTX s.c.

Tabela 52. Scenariusze analizy wrażliwości w ramach analizy wpływu na budżet płatnika

Scenariusz	Wielkość populacji leczonej rytuksymabem	Powierzchnia ciała chorych [m ²]	% pacjentów, którzy mogą być leczeni RTX s.c. w warunkach ambulatoryjnych (terapia skojarzona/monoterapia)	Udział w rynku RTX s.c.
Scenariusz 1	2 492 / 2 597	1,819	50% / 90%	73,80%
Scenariusz 2	2 329 / 2 390	1,819	50% / 90%	73,80%
Scenariusz 3	2 623 / 2 755	1,819	50% / 90%	73,80%
Scenariusz 4	2 492 / 2 597	1,740	50% / 90%	73,80%
Scenariusz 5	2 492 / 2 597	1,836	50% / 90%	73,80%
Scenariusz 6	2 492 / 2 597	1,819	0% / 0%	73,80%

Scenariusz	Wielkość populacji leczonej rytuksymabem	Powierzchnia ciała chorych [m ²]	% pacjentów, którzy mogą być leczeni RTX s.c. w warunkach ambulatoryjnych (terapia skojarzona/monoterapia)	Udział w rynku RTX s.c.
Scenariusz 7	2 492 / 2 597	1,819	100% / 100%	73,80%
Scenariusz 8	2 492 / 2 597	1,819	50% / 90%	64,20%
Scenariusz 9	2 492 / 2 597	1,819	50% / 90%	82,00%

Wyniki każdego z powyższych scenariuszy zakładają wygenerowanie przez budżet płatnika oszczędności w związku z decyzją o włączeniu RTX s.c. na listę leków refundowanych. Z przedstawionych w BIA wnioskodawcy oszacowań wynika, że największy wpływ na redukcję poziomu wydatków płatnika publicznego ma założenie, że wszyscy pacjenci poddawani terapii RTX s.c. będą leczeni w warunkach ambulatoryjnych (oszczędności wyniosą ok. 7 186 427,32 PLN bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, 13 530 720,73 z RSS). Stosowanie RTX s.c. w 100% w warunkach opieki ambulatoryjnej stanowi mało prawdopodobne założenie, szczególnie w grupie chorych przyjmujących RTX s.c. w skojarzeniu z chemioterapią.

Najmniejsze oszczędności dla płatnika publicznego wystąpią natomiast przy założeniu, że średnia powierzchnia ciała pacjentów wyniesie 1,740 m² (oszczędności wyniosą ok. 2 809 571,29 PLN bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, 9 153 864,70 z RSS). Wartość ta (1,740 m²) została zaczerpnięta z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, co wpływa na niepewność oszacowań.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ponieważ autorzy BIA wnioskodawcy nie uwzględnili możliwości występowania RSS dla komparatora (rytuksymab i.v.) analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając cenę komparatora uzyskaną na podstawie komunikatu NFZ dotyczącego wartości kwoty refundacji oraz ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków (<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6307>). Z powyższego komunikatu wynika, że cena komparatora dla NFZ jest o około 20% niższa od ceny uwzględnionej przez autorów BIA wnioskodawcy (cena z obwieszczenia MZ, aktualna na dzień przekazywania AWA - <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2014&act=64>). W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne ceny komparatora.

Tabela 53. Ceny komparatora uwzględnione w BIA wnioskodawcy oraz w obliczeniach własnych AOTM

Produkt leczniczy	Koszt za opakowanie z AE wnioskodawcy	Koszt za opakowanie oszacowany przez analityków AOTM
MabThera 100mg (EAN: 5909990418817)	2 657,26 PLN	2 095,07 PLN
MabThera 500mg (EAN: 5909990418824)	6 418,15 PLN	5 223,42 PLN

Poniżej przedstawiono wyniki analizy, uwzględniające koszty komparatora oszacowane na podstawie wyżej wspomnianego komunikatu NFZ.

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy – wariant podstawowy

Kategorie kosztowe	Horyzont czasowy	
	2015 r.	2016 r.
Liczba pacjentów leczonych RTX	2 492	2 597
- w tym pacjenci leczeni RTX s.c.	1 839	1 917
RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [PLN]	763 776,00	795 132,00
RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [PLN]	11 638 188,77	14 876 377,97
koszt leku + koszt pierwszego podania RTX i.v.	12 401 964,77	15 671 509,97
RTX s.c. - koszt podania leku [PLN]	2 182 379,72	2 298 115,80
RTX s.c. - koszt leku [PLN]*		
koszt leku + koszt podania RTX s.c.*		

Kategorie kosztowe	Horyzont czasowy	
	2015 r.	2016 r.
- w tym pacjenci leczeni RTX i.v.	653	680
RTX i.v. - koszt podania leku [PLN]	1 591 944,00	1 686 475,77
RTX i.v. - koszt leku [PLN]	24 257 563,43	25 698 010,06
koszt leku + koszt podania RTX i.v.	25 849 507,43	27 384 485,82
Wydatki całkowite*		

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

Kategorie kosztowe	Horyzont czasowy	
	2015 r.	2016 r.
RTX i.v. - koszt pierwszego podania leku [PLN]	763 776,00	795 132,00
RTX i.v. - koszt leku (pierwsze podanie) [PLN]	11 638 188,77	12 115 982,06
koszt leku + koszt pierwszego podania RTX i.v.	12 401 964,77	12 911 114,06
RTX s.c. - koszt podania leku [PLN]	2 182 379,72	2 298 115,80
RTX s.c. - koszt leku [PLN]*		
koszt leku + koszt podania RTX s.c.*		
RTX i.v. - koszt podania leku [PLN]	-4 481 135,42	-4 752 239,71
RTX i.v. - koszt leku [PLN]	-68 282 192,53	-72 413 198,13
koszt leku + koszt podania RTX i.v.	-72 763 327,94	-77 165 437,84
Wydatki całkowite*		

* - wartość bez RSS / wartość z RSS

Zakładając, że efektywna dla płatnika publicznego cena opakowania produktu leczniczego MabThera i.v. będzie w latach 2015 i 2016 kształtowała się na podobnym poziomie do poziomu aktualnego (z 2014 r.), podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera s.c. (rytuksymab s.c.) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie **wariantu najbardziej prawdopodobnego**, spowoduje inkrementalny wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o

. Oznacza to, że przyjęcie ww. założenia spowoduje zmianę kierunku wnioskowania, przyjętego na podstawie wyników analizy przedłożonej przez wnioskodawcę. Wyniki z perspektywy poszerzonej są tożsame z perspektywą płatnika publicznego.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (chłoniak grudkowy oraz chłoniak rozlany z dużych komórek B), zgodnie z projektem uzgodnionego programu lekowego „RYTUKSYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”.

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy MabThera (rytuksymab s.c.), natomiast komparatorem rytuksymab i.v. Populację docelową stanowią chorzy na nieziarnicze chłoniaki:

- Chłoniaki nieziarnicze grudkowe w leczeniu indukcyjnym,
- Chłoniaki nieziarnicze grudkowe w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne,
- Chłoniaki nieziarnicze grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne,
- Chłoniaki nieziarnicze rozlane.

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą poszerzoną (NFZ + pacjent). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2015-2016. Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszt leków (koszt produktu leczniczego MabThera s.c. oraz MabThera i.v.) oraz koszt podania leków. Rozpatrywano następujące scenariusze:

Scenariusz aktualny – jest odzwierciedleniem obecnej sytuacji, w której chorzy na chłoniaki grudkowe lub chłoniaki rozlane z dużych komórek B są leczeni rytuksymabem i.v. w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83)”.

Scenariusz nowy – odzwierciedla sytuację, w której rytuksymab s.c. będzie finansowany ze środków publicznych w terapii pacjentów z chłoniakiem grudkowym lub chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (rozszerzenie programu lekowego o rytuksymab s.c. – „RYTUKSYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki niezłośliwe (ICD 10: C82, C83)”.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają kategorię dostępności refundacyjnej w ramach programu lekowego, a więc lek będzie dostępny bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej dla produktu MabThera s.c.

Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka polegający na

Wyniki:

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera s.c. (rytuksymab s.c.) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie **wariantu najbardziej prawdopodobnego**, spowoduje inkrementalny spadek wydatków z perspektywy płatnika publicznego o

. Wyniki z perspektywy poszerzonej są tożsame z perspektywą płatnika publicznego.

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera s.c. (rytuksymab s.c.) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie **wariantu minimalnego**, spowoduje

Natomiast na podstawie **wariantu maksymalnego**

Wyniki z perspektywy poszerzonej są tożsame z perspektywą płatnika publicznego.

Wyniki obliczeń własnych AOTM:

Zakładając, że efektywna dla płatnika publicznego cena opakowania produktu leczniczego MabThera i.v. będzie w latach 2015 i 2016 kształtowała się na podobnym poziomie do poziomu aktualnego (z 2014 r.), tj. cena będzie o ok. 20% niższa niż uwzględniona w oszacowaniach BIA wnioskodawcy, podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera s.c. (rytuksymab s.c.) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie **wariantu najbardziej prawdopodobnego**, spowoduje inkrementalny wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o

. Oznacza to, że przyjęcie ww. założenia spowoduje zmianę kierunku wnioskowania, przyjętego na podstawie wyników analizy przedłożonej przez wnioskodawcę. Wyniki z perspektywy poszerzonej są tożsame z perspektywą płatnika publicznego.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W tabeli poniżej zebrano odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania rytuksymabu s.c. w ocenianym wskazaniu.

Tabela 56. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NICE (Wielka Brytania) 2014	Leczenie chłoniaków NHL: rytuksymab s.c.	NICE zwraca uwagę na fakt, iż w marcu 2014 r. został zaakceptowany nowy lek w leczeniu chłoniaków nieziarniczych u dorosłych – MabThera s.c. NICE w swoim podsumowaniu dowodów odnośnie leku MabThera s.c. powołuje się na badanie RCT (SABRINA) z zaznaczeniem, że nie wykazano w nim statystycznie istotnych różnic w porównaniu do rytuksymabu i.v. odnośnie skuteczności. Natomiast dane z publikacji Rule 2014 wskazują na oszczędności czasowo-kosztowe przy korzystaniu z rytuksymabu s.c. w porównaniu z dożylnym.

[opracowanie własne AOTM]

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 57. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC (Szkocja) 2014	Rytuksymab s.c. w terapii chłoniaków indolentnych	Scottish Medicines Consortium rekomenduje refundację rytuksymabu s.c. w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów z FL (III-IV) w skojarzeniu z chemioterapią, w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne [ograniczenie: rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie indukcyjne] oraz w terapii DLBCL w skojarzeniu z CHOP.
NHS England (Wielka Brytania) 2013	Refundacja rytuksymabu s.c.	NHS England akceptuje refundację rytuksymabu s.c. w terapii podtrzymującej pacjentów z chłoniakami (nieziarniczym FL, z komórek płaszczą MCL [<i>off-label</i>], B-komórkowym strefy brzeżnej MZL [<i>off-label</i>] oraz limfoplazmocytowym LPL [<i>off-label</i>]), u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. Rytuksymab s.c. nie jest akceptowany do stosowania w skojarzeniu z dożylną chemioterapią.

[opracowanie własne AOTM]

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Odnaleziono jedną wytyczną kliniczną dotyczącą stosowania rytuksymabu s.c. – jest to podsumowanie dowodów odnośnie leczenia chłoniaków niezmierniczych z zastosowaniem rytuksymabu s.c. przeprowadzone przez NICE. Opinia ta zwraca uwagę na brak statystycznie istotnych różnic odnośnie skuteczności przy porównaniu rytuksymabu s.c. z rytuksymabem i.v. (na podstawie badania SABRINA). Natomiast dane z publikacji Rule 2014 wskazują na oszczędności czasowo-kosztowe przy korzystaniu z rytuksymabu s.c. w porównaniu z rytuksymabem dożylnym.

Obydwie odnalezione rekomendacje refundacyjne (SMC 2014, NHS England 2013) odnosiły się pozytywnie do stosowania rytuksymabu s.c. w leczeniu pacjentów z chłoniakami niezmierniczymi. Obydwie jednak miały ograniczenia – SMC ograniczał populację pacjentów do: wcześniej nieleczonych pacjentów z FL (III-IV) w skojarzeniu z chemioterapią, terapii podtrzymującej pacjentów z FL, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne [rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie indukcyjne] oraz pacjentów z DLBCL [rytuksymab w skojarzeniu z CHOP]. Natomiast NHS England akceptował użycie rytuksymabu s.c. jedynie w terapii podtrzymującej pacjentów z chłoniakami (FL, MCL [off-label], MZL [off-label] oraz LPL [off-label]), u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. NHS England nie akceptował stosowania rytuksymabu s.c. w skojarzeniu z dożylną chemioterapią.

Tabela 58. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania rytuksymabu s.c. - podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne					
Wielka Brytania	NICE 2014	+			Nie jest to oficjalna rekomendacja tylko podsumowanie dowodów odnośnie nowej technologii lekowej.
Rekomendacje refundacyjne					
Szkocja	SMC 2014		+		- wcześniej nieleczeni pacjenci z FL (III-IV) w skojarzeniu z chemioterapią, - terapia podtrzymująca u pacjentów z FL, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne [ograniczenie: rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie indukcyjne], - leczenie chorych z DLBCL w skojarzeniu z CHOP.
Wielka Brytania	NHS England 2013		+		- terapia podtrzymująca pacjentów z chłoniakami (FL, MCL [off-label], MZL [off-label] oraz LPL [off-label]), u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne, - brak akceptacji odnośnie stosowania rytuksymabu s.c. w skojarzeniu z dożylną chemioterapią.

[opracowanie własne AOTM]

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 59. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Belgia	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Bułgaria	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Cypr	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Czechy	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Dania	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Estonia	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Finlandia	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Francja	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Grecja	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Hiszpania	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Holandia	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Irlandia	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Islandia	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Liechtenstein	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Litwa	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Luksemburg	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Łotwa	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Malta	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Niemcy	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Norwegia	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Portugalia	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Rumunia	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Słowacja	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Słowenia	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Szwajcaria	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Szwecja	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Węgry	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Wielka Brytania	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie
Włochy	Nie	0%	Lek nie jest refundowany	Nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę rytuksymab (MabThera) w podaniu podskórnym nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Wnioskodawca nie prowadzi sprzedaży leku w żadnym kraju UE i EFTA.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Poniższa tabela zawiera zestawienie opinii ekspertów klinicznych w sprawie finansowania wnioskowanego leku MabThera s.c. w rozpatrywanych wskazaniach.

Tabela 60. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania rytuksymabu w terapii chłoniaków niezmierniczych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Kuliczkowski Konsultant Wojewódzki ds. hematologii Kierownik Katedry i Kliniki Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Wrocław	
Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Jako nowotwór, który dotychczas był finansowany przy stosowaniu postaci dożylnych to przy podskórnej ułatwiającej leczenie też winien być finansowany ze środków publicznych.	<p>[REDAKTOWANE]</p> <ul style="list-style-type: none"> - poprawa komfortu i bezpieczeństwa pacjenta w związku z uniknięciem długotrwałej infuzji dożylnych przeciwciała począwszy od drugiego cyklu leczenia - porównywalna skuteczność i tolerancja ze strony chorych postaci podskórnej w stosunku do dożylnych - znaczące odbarczenie zasobów po stronie świadczeniodawcy, które może wpłynąć na zwiększenie dostępności do programu lekowego oraz wydajności pracy świadczeniodawcy

Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	-	Nie znajdują takich przyczyn
Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu	Jako nowotwór, który dotychczas był finansowany przy stosowaniu postaci dożylniej to przy podskórnej ułatwiającej leczenie też winien być finansowany ze środków publicznych.	Rytuksymab w postaci przeznaczonej do podania podskórnego powinien być dostępny dla wszystkich chorych, u których występują wskazania do leczenia z zastosowaniem tego przeciwciała.

[Źródło: stanowisko prof. Kuliczковского, ██████████]

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

„Obecnie przy ponad 7000-8000 nowych chorych na chłoniaki nieziarnicze rocznie - chłoniaki nieziarnicze C82 i C83 (najczęściej występujące) to szacunkowo około 1500 chorych z chłoniakiem DLBCL (C83) i 800 chorych na chłoniaki grudkowe (C82). Z tej liczby według doświadczeń własnych podskórna postać rytuksymabu mógłby być leczonych około 70-75% chorych z tymi rozpoznaniem. Warto również pamiętać, iż zgodnie z założeniami produkt lekowy rytuksymab w pierwszym podaniu powinien być zastosowany w postaci dożylniej. Dla tych dwóch typów chłoniaka produkt lekowy został zarejestrowany.

Obecnie wątpliwość może budzić skuteczność postaci podskórnej. Mamy tu jednak do czynienia z identyczną substancją czynną w postaci dożylniej i podskórnej rytuksymabu. Na podstawie dostępnej literatury wykazano, iż stężenie produktu lekowego rytuksymabu podskórnego jest co najmniej tożsamo wysokie jak dla postaci dożylniej podanej choremu.”

[Źródło: stanowisko ██████████]

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, kod EAN: 5902768001099, w ramach programu lekowego „RYTUKSYMAB w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)” wpłynął do AOTM dnia 28 sierpnia 2014 r., pismem znak: MZ-PLA-460-21320-6/DJ/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (syn. niehodgkinowskie, NHL, *Non-Hodgkin Lymphoma*; kody ICD-10: C82-85) klasyfikowane są jako nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. 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).

Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy; **FL**, *Follicular Lymphoma*; kod ICD-10: C82) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarniczych. Chłoniak grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek, a nie z ich nadprodukcją.

W grupie agresywnych chłoniaków z komórek B wyróżnia się kilka kategorii: **chłoniaka rozlanego z dużych komórek B** (**DLBCL**, *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*), chłoniaka Burkitta (BL, *Burkitt Lymphoma*) oraz

różne, odrębne morfologicznie, biologicznie i klinicznie jednostki chorobowe. W nowej klasyfikacji WHO morfologiczne warianty DLBCL uznano jedynie za warianty DLBCL, bliżej nieokreślonego.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla rytuksymabu w podaniu podskórnym we wnioskowanej populacji pacjentów w analizie wnioskodawcy prawidłowo wskazano rytuksymab w podaniu dożylnym.

Skuteczność kliniczna

Analiza wyników skuteczności na podstawie badania SABRINA wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RTX s.c. vs RTX i.v.) w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie ogółem, uzyskania odpowiedzi całkowitej, progresji, a także stabilizacji choroby. W analizie przeprowadzonej przez niezależnych badaczy, która potwierdziła ocenę analityków zaangażowanych w badanie kliniczne, po zakończeniu terapii indukcyjnej, odpowiedź na leczenie ogółem (CR, CRu i PR) obserwowano odpowiednio u 86% pacjentów (RTX s.c.) i 88% (RTX i.v.), zaś odpowiedź całkowitą (CR i CRu) u 27% pacjentów przyjmujących RTX s.c. i 19% z grupy RTX i.v., progresję choroby u 6% (RTX s.c.) i 2% (RTX i.v.), zaś stabilizację choroby u 3% pacjentów przyjmujących RTX s.c. i 0% pacjentów z grupy RTX i.v.

Obecnie nie są jeszcze dostępne wyniki analizy skuteczności badania MABCUTE.

Bezpieczeństwo

Wykazano, iż RTX s.c. jest ogólnie dobrze tolerowany i profil bezpieczeństwa RTX s.c. jest podobny do profilu bezpieczeństwa RTX i.v. z wyjątkiem ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz reakcji związanych z podaniem leku (ARR) [zarówno w badaniu SABRINA jak i SparkThera], które istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie pacjentów leczonych RTX w podaniu podskórnym względem RTX w podaniu dożylnym, co odzwierciedla ocenianą drogę podania leku. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych były to zdarzenia odwracalne o charakterze miejscowym oraz o łagodnym nasileniu (w stopniu 1/2). W obydwu badaniach nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w stosunku do pozostałych punktów końcowych ocenianych w analizie bezpieczeństwa (ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, poważnych zdarzeń niepożądanych, ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych występujących u >1 pacjenta w jednej z grup).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki analizy wnioskodawcy:

Na podstawie wyników analizy podstawowej wnioskodawcy można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. w ramach pojedynczego cyklu leczenia jest **tańsze** o [] bez RSS; [] z RSS.

Na podstawie wyników analizy podstawowej wnioskodawcy można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. jest tańsze dla wszystkich rozpatrywanych wskaźników:

- terapia skojarzona – stosowanie RTX s.c. jest **tańsze** o [] bez RSS [] z RSS;
- terapia podtrzymująca 1 linii – stosowanie RTX s.c. jest **tańsze** o [] bez RSS; [] z RSS;
- terapia podtrzymująca kolejnych linii – stosowanie RTX s.c. jest **tańsze** o [] bez RSS; [] z RSS.

Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej. We wszystkich analizowanych scenariuszach wykazano, że strategia RTX s.c. względem strategii RTX i.v. jest tańszą opcją terapeutyczną. Największy rozrzut uzyskiwanych wyników obserwowano w przypadku zmiany przyjętej w analizie liczby podań leku. Wynika to z tego, iż w analizie wrażliwości analizowano wyniki przy przyjęciu bardzo skrajnych wartości minimalnych tego parametru (minimum 2 podania w terapii skojarzonej i 1 podanie w terapii podtrzymującej). Przyjmując minimalne wartości tego parametru koszty inkrementalne malały w zakresie około 85-90% (malały oszczędności inkrementalne). Sugeruje to, że różnice w kosztach podania porównywanych interwencji, oprócz samych różnic w kosztach leków, mają znaczny wpływ na wyniki analizy.

W przypadku pozostałych parametrów koszt inkrementalny wahał się w niewielkim zakresie. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników z analizy podstawowej. W żadnym z badanych

w analizie wrażliwości przypadków koszt inkrementalny nie był równy lub wyższy wartości 0, co oznacza, iż w każdym przypadku oceniana interwencja względem komparatora jest opcją tańszą.

Na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. jest tańsze w 100% symulacji dla każdego rozpatrywanego wskazania (zarówno z RSS jak i bez RSS).

W niniejszym przypadku zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero, oszacowana w analizie wnioskodawcy, wynosi dla produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, kod EAN: 5902768001099, dla poszczególnych wskazań:

- terapia indukcyjna (w skojarzeniu z chemioterapią) – **7 881,80 PLN**;
- terapia podtrzymująca 1-szej linii – **7 828,72 PLN**;
- terapia podtrzymująca kolejnych linii – **7 839,89 PLN**.

Cena zbytu netto za opakowanie zaproponowana przez wnioskodawcę wynosi [REDAKTOWANE]

Obliczenia AOTM:

Na podstawie obliczeń własnych Agencji można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. w ramach pojedynczego cyklu leczenia jest **droższe** o [REDAKTOWANE] bez RSS; [REDAKTOWANE] z RSS.

Na podstawie obliczeń własnych AOTM można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. vs RTX i.v. jest:

- terapia skojarzona – stosowanie RTX s.c. jest **droższe** o [REDAKTOWANE] bez RSS [REDAKTOWANE] z RSS;
- terapia podtrzymująca 1 linii – stosowanie RTX s.c. jest **droższe** o [REDAKTOWANE] bez RSS; **tańsze** o [REDAKTOWANE] z RSS;
- terapia podtrzymująca kolejnych linii – stosowanie RTX s.c. jest **droższe** o [REDAKTOWANE] bez RSS; **tańsze** o [REDAKTOWANE] z RSS.

Na podstawie **probabilistycznej** analizy wrażliwości można stwierdzić, że stosowanie RTX s.c. **bez uwzględnienia RSS** w miejsce RTX i.v. jest **droższe w każdym rozpatrywanym wskazaniu w 100% symulacji. Uwzględniając RSS** RTX s.c. w terapii skojarzonej jest **droższy w 95,8% symulacji**, w terapii podtrzymującej I linii RTX s.c. jest droższy w **89,1% symulacji**, natomiast w terapii podtrzymującej kolejnych linii RTX s.c. jest droższy również w **89,1% symulacji**.

W niniejszym przypadku zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Na podstawie obliczeń własnych analitycy AOTM oszacowali, że cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero dla produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, kod EAN: 5902768001099, dla poszczególnych wskazań wynosi:

- terapia indukcyjna (w skojarzeniu z chemioterapią) – **6 449,07 PLN**;
- terapia podtrzymująca 1-szej linii – **6 428,45 PLN**;
- terapia podtrzymująca kolejnych linii – **6 437,62 PLN**.

Cena zbytu netto za opakowanie zaproponowana przez wnioskodawcę wynosi [REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają kategorię dostępności refundacyjnej w ramach programu lekowego, a więc lek będzie dostępny bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej dla produktu MabThera s.c.

Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka polegający na [REDAKTOWANE]

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera s.c. (rytuksymab s.c.) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie **wariantu najbardziej prawdopodobnego**, spowoduje inkrementalny spadek wydatków z perspektywy płatnika publicznego o [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]. Wyniki z perspektywy poszerzonej są tożsame z perspektywą płatnika publicznego.

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera s.c. (rytuksymab s.c.) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie **wariantu minimalnego**, spowoduje [REDAKTOWANE].

Natomiast na podstawie **wariantu maksymalnego** [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]. Wyniki z perspektywy poszerzonej są tożsame z perspektywą płatnika publicznego.

Obliczenia własne AOTM:

Zakładając, że efektywna dla płatnika publicznego cena opakowania produktu leczniczego MabThera i.v. będzie w latach 2015 i 2016 kształtowała się na podobnym poziomie do poziomu aktualnego (z 2014 r.), tj. cena będzie o ok. 20% niższa niż uwzględniona w oszacowaniach BIA wnioskodawcy, podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera s.c. (rytuksymab s.c.) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie **wariantu najbardziej prawdopodobnego**, spowoduje inkrementalny wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE]. Oznacza to, że przyjęcie ww. założeń spowoduje zmianę kierunku wnioskowania, przyjętego na podstawie wyników analizy przedłożonej przez wnioskodawcę. Wyniki z perspektywy poszerzonej są tożsame z perspektywą płatnika publicznego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną wytyczną kliniczną dotyczącą stosowania rytuksymabu s.c. – jest to podsumowanie dowodów odnośnie leczenia chłoniaków nieziarniczych z zastosowaniem rytuksymabu s.c. przeprowadzone przez NICE. Opinia ta zwraca uwagę na brak statystycznie istotnych różnic odnośnie skuteczności przy porównaniu rytuksymabu s.c. z rytuksymabem i.v. (na podstawie badania SABRINA). Natomiast dane z publikacji Rule 2014 wskazują na oszczędności czasowo-kosztowe przy korzystaniu z rytuksymabu s.c. w porównaniu z rytuksymabem dożylnym.

Obydwie odnalezione rekomendacje refundacyjne (SMC 2014, NHS England 2013) odnosiły się pozytywnie do stosowania rytuksymabu s.c. w leczeniu pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi. Obydwie jednak miały ograniczenia – SMC ograniczał populację pacjentów do: wcześniej nieleczonych pacjentów z FL (III-IV) w skojarzeniu z chemioterapią, terapii podtrzymującej pacjentów z FL, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne [rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie indukcyjne] oraz pacjentów z DLBCL [rytuksymab w skojarzeniu z CHOP]. Natomiast NHS England akceptował użycie rytuksymabu s.c. jedynie w terapii podtrzymującej pacjentów z chłoniakami (FL, MCL [off-label], MZL [off-label] oraz LPL [off-label]), u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. NHS England nie akceptował stosowania rytuksymabu s.c. w skojarzeniu z dożylną chemioterapią.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Analiza kliniczna:

- ChPL MabThera** Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®
- Deptała 2010** Deptała A. Jak leczyć chorego z rozpoznaniem de novo chłoniakiem grudekowym? *Hematologia* 2010, 1(4): 320–329.
- Dreyling 2010** Dreyling M. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): 181–183.
- Harris 2008** Harris NL, Swerdlow SH, Jaffe ES et al. Follicular lymphoma. W: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red.). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008: 220–226.
- Jurczak 2006** Jurczak W, Wawelski J. Rola rituksymabu w leczeniu chorych na chłoniaki grudek. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2006; Tom 2 (nr 3): 117-126.
- Marcus 2008** Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 28: 4579–4586.
- Muller 2005** Muller AM, Ihorst G, Mertelsmann R et al. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol.* 2005; 84: 1-12.
- Ott 2008** Ott G, Katzenberger T, Lohr A et al. Cytomorphologic, immunohisto-chemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002; 99: 3806–3812.
- Paszkiwicz-Kozik 2011** Paszkiwicz-Kozik E. Chłoniaki grudek i strefy brzeżnej. W: Walewski J. (red.) Nowotwory Układu Chłonnego. Warszawa: Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego; 2011: 145-156.
- Prochorec-Sobieszek 2010** Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja WHO 2008 chłoniaków z komórek B - podstawy i ważne zmiany. *Hematologia* 2010, tom 1, nr 1, 1-14.
- Swerdlow 2008** Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Szczekliak 2012** Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2012.
- Szczekliak 2013** Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2013: 1699-1713.
- Warzocha 2011** Warzocha K, Lech-Marañda E. Diagnostyka i leczenie chłoniaków niezłośliwych. *Postępy Nauk Medycznych* 7/2011, s. 567-576.
- Zalecenia PTOK 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom 2. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_chloniak_grudkowy.pdf
http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_chloniaki_rozlaneB.pdf

Rekomendacje:

- AHRQ 2013** Guideline - Lymphoma. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47838#Section420>
- AHS 2013** CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-002 Version 8. LYMPHOMA
<http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>
- BCSH 2011** Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2011.08969.x/abstract>
- ESMO 2012** Diffuse Large B-Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines
<http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Haematologic-Malignancies/Diffuse-Large-B-Cell-Lymphoma>
- ESMO 2014** Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
<http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines/Haematologic-Malignancies/Newly-Diagnosed-and-Relapsed-Follicular-Lymphoma>
- HAS 2012** Transparency Committee Opinion. MABTHERA
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1284607/en/mabthera?xtmc=&xtrc=1

NCCN 2014 v4	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Hodgkin's Lymphomas Version 4.2014 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf
NHS England 2013	NHS England - Rituximab Sub Cutaneous http://www.nescn.nhs.uk/wp-content/uploads/2012/12/Rituximab-SUB-CUTANEOUS-CNTW-protocol-v1.pdf
NICE 2003	Rituximab for aggressive non-Hodgkin's lymphoma http://www.nice.org.uk/guidance/TA65
NICE 2008	Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma: Review of technology appraisal guidance 37 http://www.nice.org.uk/guidance/ta137
NICE 2011	Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma http://www.nice.org.uk/guidance/TA226
NICE 2012	Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma: (review of NICE technology appraisal guidance 110) http://www.nice.org.uk/guidance/TA243
NICE 2014 pixantrone	Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma http://www.nice.org.uk/guidance/TA306
NICE 2014 rituximab sc	Non-Hodgkin's lymphoma: rituximab subcutaneous injection http://www.nice.org.uk/advice/esnm46
NIHR-HSC 2007	Rituximab (Mabthera) for non-Hodgkin's lymphoma - first line maintenance therapy http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/rituximab-mabthera-for-non-hodgkins-lymphoma-first/
NIHR-HSC 2013	Pixantrone (Pixuvri) in combination with rituximab for diffuse large B-cell lymphoma or grade 3 follicular lymphoma – second and subsequent line http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/pixantrone-pixuvri-in-combination-with-rituximab-f/
NIHR-HSC 2014	Obinutuzumab in combination with CHOP chemotherapy for CD20-positive diffuse large B-cell lymphoma – first line http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/obinutuzumab-in-combination-with-chop-chemotherapy/ Obinutuzumab in combination with bendamustine for rituximab-refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma – second line http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/obinutuzumab-in-combination-with-bendamustine-for/
PBCN 2011	Guideline for the Management of Non Hodgkin's Lymphomas (NHL) in Adults http://www.birminghamcancer.nhs.uk/staff/clinical-guidelines/haematological-cancer
PTOK 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. 2013 rok. Tom 2. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_chloniak_grudkowy.pdf http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_chloniaki_rozlaneB.pdf
SMC 2014	rituximab 1400mg solution for subcutaneous injection http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/rituximab_subcutaneous_inj_Mabthera_FINAL_June_2014_for_website.pdf

Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet:

Bax 2013	Bax P, Postma MJ. Cost-minimization of Mabthera intravenous versus subcutaneous administration. Value in Health (2013): 16:7 (A390-A391).
Davies 2014	Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. Lancet Oncol 2014 Mar;15(3):343-52.
De Cock 2013	De Cock E, Kritikou P, Tao S, Wiesner C, Waterboer T, Carella AM. Time savings with rituximab subcutaneous (SC) injection vs rituximab intravenous (IV) infusion: Final analysis from a time-and-motion study in 8 countries. Blood (2013) 122:21; 1724.
Gałązka-Sobotka 2013	Gałązka-Sobotka (red.). IOOZ Uczelni Łazarskiego. Analiza dostępności do leczenia onkologicznego oraz finansowania świadczeń z zakresu chemioterapii w 2012 roku ze szczególnym uwzględnieniem nowych terapii onkologicznych. Uczelnia Łazarskiego; Warszawa 2013
Pereira 2013	Pereira C, Santos A. Resource consumption evaluation associated with rituximab administration in Portugal. Value in Health (2013): 16:7 (A386).
Pivot 2013	Pivot X, Gligorov J, Müller V et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. Lancet Oncol 2013; 14: 962–70
Salles 2011	Salles G, Seymour JF, Offner F et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumor burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomized controlled trial. Lancet. 2011 Jan 1;377(9759):42-51.

-
- Shpilberg
2013** Shpilberg O, Jackisch C, Subcutaneous administration of rituximab (MabThera) and trastuzumab (Herceptin) using hyaluronidase, *British Journal of Cancer* (2013) 109, 1556–1561
- van Oers
2010** van Oers M.H., Van Glabbeke M., Giurgea L., i in., Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study, *Journal of Clinical Oncology* 2010, Jun 10;28(17):2853-8

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego „Rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B” [redacted] Pracownia HTA, Kraków, kwiecień 2014 r.;
- Zal. 2. Analiza kliniczna „Rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B” [redacted], Pracownia HTA, Kraków, kwiecień 2014 r.;
- Zal. 3. Analiza ekonomiczna „Rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B” [redacted] Pracownia HTA, Kraków, kwiecień 2014 r.;
- Zal. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B” [redacted] Pracownia HTA, Kraków, kwiecień 2014 r.;
- Zal. 5. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (poniżej).

Tabela 61. Przegląd interwencji refundowanych we wskazaniu leczenie chłoniaków nieziarniczych na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. [<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. a 10 ml	5909990418817	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. W ramach programów lekowych: B.12. „Leczenie chłoniaków złośliwych”; B.33. „Leczenie Reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.	bezpłatne	0,00
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990418824		6112,52	6418,15	6418,15	bezpłatne	0,00	

[Źródło: Obwieszczenie MZ]