

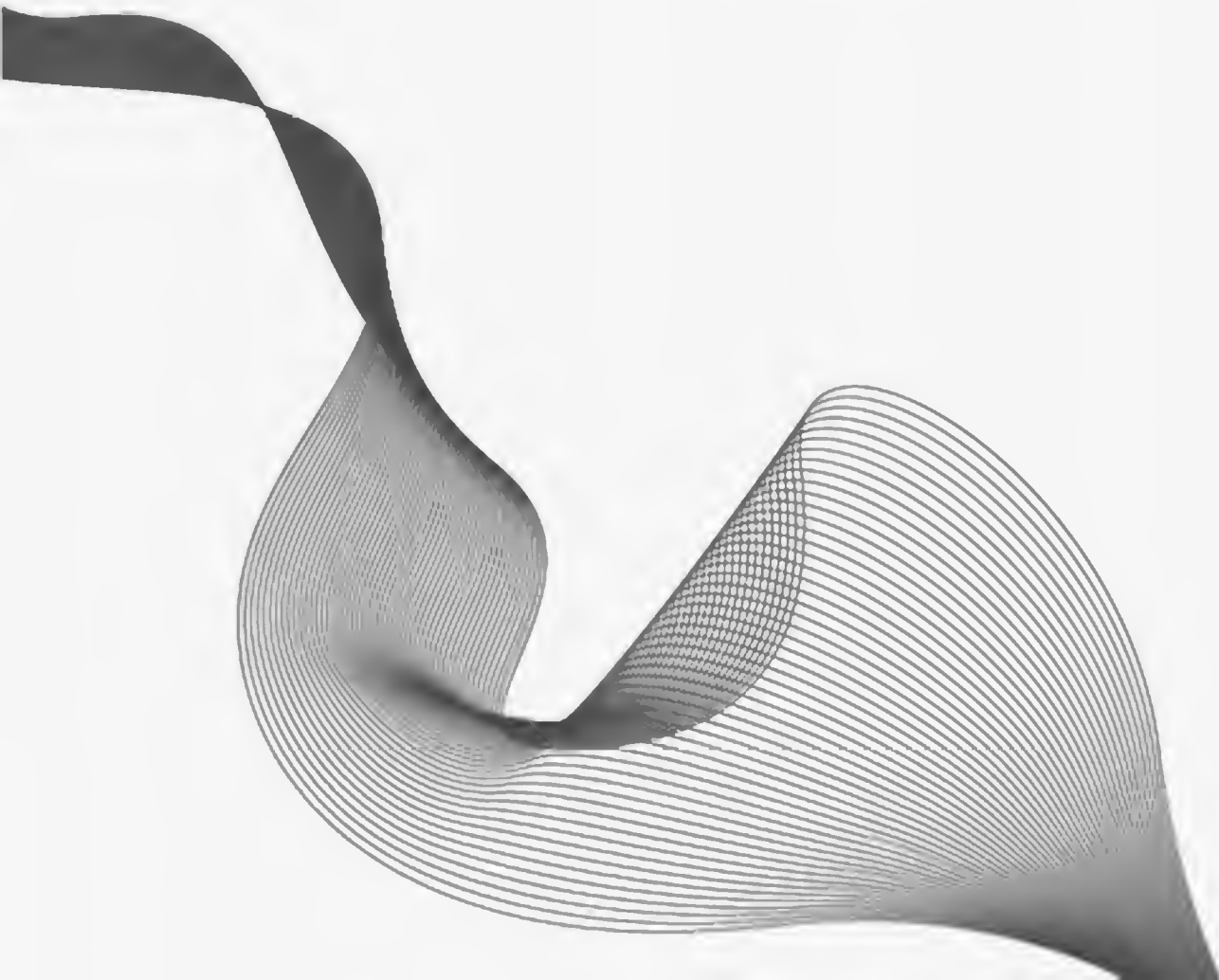


# ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Rytuksymab (MabThera®) w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii

Wersja 1.00  
Kraków, wrzesień 2013

Autorzy:



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Autorzy analizy i ich wkład w opracowanie analizy:**

[REDACTED] problem zdrowotny, opis interwencji, wytyczne i zalecenia postępowania w ocenianym wskazaniu, rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA, formułowanie treści dokumentu, edycja dokumentu

[REDACTED] wytyczne i zalecenia postępowania w ocenianym wskazaniu, rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA, formułowanie treści dokumentu (analiza kliniczna)

[REDACTED] formułowanie treści dokumentu (analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia)

*Projekt sfinansowany i zrealizowany na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o. Brak innego konfliktu interesów zgłoszony przez wszystkich autorów analizy*

**Projekt został sfinansowany i zrealizowany na zlecenie:**

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

Kopiowanie, powielanie lub jakiegokolwiek inne wykorzystywanie tekstu w całości lub we fragmentach bez zgody właściciela praw majątkowych – zabronione.

## Spis treści

1. Wstęp.....	8
1.1. Cel analizy .....	8
1.2. Zakres analizy .....	8
2. Zakres i metodyka raportu HTA .....	9
2.1. Analiza kliniczna .....	9
2.2. Analiza ekonomiczna .....	10
2.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	11
3. Podsumowanie wyników raportu HTA .....	13
3.1. Analiza kliniczna [24] .....	13
3.2. Analiza ekonomiczna [23] .....	20
3.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia [25] .....	25
4. Problem zdrowotny .....	29
4.1. Populacja docelowa.....	29
4.2. Definicja oraz rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10.....	29
4.3. Kryteria kwalifikacji oraz rozpoznanie .....	30
4.4. Epidemiologia.....	31
4.5. Etiologia i patogenez.....	35
4.6. Naturalny przebieg choroby i rokowanie.....	35
4.7. Kryteria odpowiedzi na leczenie.....	37
4.8. Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna i postępowanie w Polsce.....	38
4.9. Alternatywne świadczenia / komparatory.....	39
4.9.1. Interwencje rekomendowane w ocenianym wskazaniu przez wytyczne kliniczne.....	39
4.9.2. Dostępność i stan finansowania w Polsce.....	39
4.9.3. Opinie ekspertów.....	41
5. Charakterystyka ocenianej interwencji .....	42
6. Wytyczne i rekomendacje kliniczne .....	45
6.1. Źródła informacji oraz wynik wyszukiwania.....	45
6.2. Aktualnie obowiązujące rekomendacje i postępowanie kliniczne w Polsce.....	47
6.3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne zagraniczne .....	47
7. Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych Instytucji i agencji HTA odnośnie do stosowania rytuksymabu .....	50

8. Wybór komparatorów dla ocenianej technologii wraz z uzasadnieniem.....	52
9. Bibliografia.....	53
10. Spis tabel.....	55

## Wykaz skrótów i akronimów

ACN	<i>Australian Cancer Network</i>
ALT	<i>Aminotransferaza alaninowa (Alanine Transaminase)</i>
AOTM	<i>Agencja Oceny Technologii Medycznych (Agency for Health Technology Assessment in Poland)</i>
AP	<i>Fosfataza zasadowa (Alkaline Phosphatase)</i>
APD	<i>Analiza problemu decyzyjnego</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	<i>Aminotransferaza asparaginianowa (Aspartate Transaminase)</i>
BCSH	<i>British Committee for Standards in Haematology</i>
bd	<i>Brak danych (No data available)</i>
CADTH	<i>Kanadyjska Agencja HTA (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)</i>
CCA	<i>Cancer Council Australia</i>
CCO	<i>Cancer Care Ontario</i>
CHOP	<i>Cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Vincristine, Prednisone)</i>
ChPL	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego (Summary of Product Characteristics)</i>
CR	<i>Odpowiedź całkowita (Complete Response)</i>
CRu	<i>Niepotwierdzona odpowiedź całkowita (unconfirmed Complete Response)</i>
CVP	<i>Cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone)</i>
DLBCL	<i>Chłoniak rozlany z dużych komórek B (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	<i>Przeżycie wolne od zdarzeń (Event-Free Survival)</i>
EORTC QLQ	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FCM	<i>Fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron (Fludorabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone)</i>
FDA	<i>Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)</i>
FL	<i>Chłoniak grudkowy (Follicular Lymphoma)</i>
FLIPI	<i>Międzynarodowy indeks prognostyczny dla chłoniaka grudkowego (Follicular Lymphoma International Prognostic Index)</i>

GGTP	Gammaglutamylotranspeptydaza ( <i>Gammaglutamyl transpeptidase</i> )
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HL	Chłoniak ziarniczny ( <i>Hodgkin Lymphoma</i> )
HR	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
I.v.	dożylnie ( <i>intravenous</i> )
ICD-10	Międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych ( <i>International Classification of system for surgical, diagnostic and therapeutic procedures</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
INHL	Indolentny chłoniak nieziarniczny ( <i>Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i> )
LDH	Dyhydrogenaza mleczanowa ( <i>Lactate Dehydrogenase</i> )
MZ	Minister Zdrowia ( <i>Ministry of Health</i> )
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NGC	<i>National Guideline Clearinghouse</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia ( <i>National Health Fund</i> )
NHL	Chłoniak nieziarniczny ( <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i> )
NICE	Brytyjska Agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
NK	Naturalne komórki cytotoksyczne ( <i>Natural Killers</i> )
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
OS	Całkowity czas przeżycia ( <i>Overall Survival</i> )
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy ( <i>central cervous system</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PFS	Czas wolny od progresji ( <i>Progression-Free Survival</i> )
PML	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa ( <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i> )
PR	Odpowiedź częściowa ( <i>Partial Response</i> )
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości ( <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> )
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii

QALY	Lata życia skorygowane jego jakością ( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
RCT	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TK	Tomografia komputerowa ( <i>Computed Tomography</i> )
UE	Unia Europejska ( <i>The European Union</i> )
USG	Badanie ultrasonograficzne ( <i>Ultrasonography</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )



# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest jasne sprecyzowanie badanej Interwencji (MabThera® - rytuksymab) stosowanej w określonej sytuacji klinicznej (leczenie podtrzymujące chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii), a także określenie aktualnego sposobu postępowania w tym wskazaniu w Polsce i na świecie.

## 1.2. Zakres analizy

Analiza problemu decyzyjnego (APD) obejmuje:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. opis interwencji i możliwych komparatorów – opcji stosowanych w ocenianym wskazaniu,
3. przedstawienie aktualnych, polskich i zagranicznych, wytycznych i rekomendacji klinicznych w leczeniu podtrzymującym chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii wraz z przeglądem rekomendacji i decyzji finansowych wybranych Instytucji i agencji HTA odnośnie do stosowania rytuksymabu w tym wskazaniu,
4. analizę obecnej sytuacji odnośnie do postępowania terapeutycznego w ocenianym wskazaniu w Polsce i na świecie,
5. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać produkt MabThera® w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem tego wyboru (uwzględniając zalecenia odnośnie do wyboru komparatorów zawarte w wytycznych AOTM [1] oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy z dnia 2 kwietnia 2012 roku [29], zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. [32]),
6. opis zakresu oraz metodyki analiz wchodzących w skład raportu HTA dla ocenianej Interwencji (MabThera®),
7. podsumowanie wyników przeprowadzonego raportu HTA.



## 2. Zakres i metodyka raportu HTA

Wszystkie analizy wchodzące w skład raportu HTA spełniają minimalne wymagania określone dla tych analiz w Ustawie 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.) oraz 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. z 2012 r. Nr 0 poz. 388).

### 2.1. Analiza kliniczna

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została dokonana na podstawie wszystkich, spełniających kryteria włączenia, randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu źródeł informacji medycznej, przeprowadzonego zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

Ocenę skuteczności oparto na wynikach badania RCT bezpośrednio porównującego produkt leczniczy MabThera® z obserwacją – obecną praktyką kliniczną (badanie PRIMA). Analiza profilu bezpieczeństwa rytuksymabu została rozszerzona zgodnie z wymaganiami Rozporządzenia MZ. Przedstawiono także wyniki odnalezionych w sposób systematyczny przeglądów systematycznych oraz raportów HTA dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego. Przeszukano wiele źródeł informacji medycznej, w tym najważniejsze elektroniczne bazy informacji medycznej tj. MEDLINE, EMBASE i The Cochrane Library oraz rejestry badań klinicznych w celu identyfikacji wszystkich doniesień naukowych spełniających określone *a priori* kryteria włączenia. Selekcja badań klinicznych na każdym etapie dokonywana była przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie.

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 21-23 maja 2013 r. Ponowne przeszukanie baz informacji medycznej z zastosowaniem tych samych strategii wyszukiwania przeprowadzono 22 lipca 2013 roku.

## 2.2. Analiza ekonomiczna

Ze względu na dostępność wiarygodnej analizy ekonomicznej (kohortowy model Markova w horyzoncie życia pacjentów, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]), badającej rozważany problem zdrowotny, przeprowadzenie ekonomicznej analizy ocenianej technologii medycznej polegało na przystosowaniu istniejącego modelu ekonomicznego do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Uwzględniono polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów oraz dane epidemiologiczne.

W celu weryfikacji i ewentualnego ustalenia innych wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, niż te wykorzystane w modelu, przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy danych The CEA Registry. Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego.

Dane kosztowe pochodziły przede wszystkim z publikowanych danych MZ i NFZ oraz od Zamawiającego. Koszty leczenia i monitorowania pacjentów zostały oszacowane na podstawie opinii Ekspertów (wyniki badania ankietowego) dotyczących postępowania w leczeniu niezłośliwego chłoniaka grudkowego. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne. Wyznaczono wartości następujących kategorii kosztowych: koszt leku, koszt podania leku, koszt leczenia działań niepożądanych, koszt leczenia nawrotów choroby oraz koszt monitorowania stanu zdrowia chorego. Całkowity koszt ocenianych technologii medycznych policzono jako sumę wymienionych kosztów. W celu określenia efektów zdrowotnych rytuksymabu względem obserwacji posłużono się przede wszystkim wynikami badania PRIMA 2010 odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego [REDAKTOWANE]

W scenariuszu podstawowym uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%. Dodatkowo przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (35 scenariuszy uwzględniających zmianę 16 parametrów) oraz przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA).

Analiza ekonomiczna składa się z zestawienia kosztów i konsekwencji, a także z analizy kosztów-użyteczności (za jednostkę efektu zdrowotnego przyjęto zyskane lata życia skorygowane o jego jakość (*Quality Adjusted Life Years* – QALY)). Wybrano analizę kosztów-użyteczności, ponieważ umożliwia ona uwzględnienie wpływu terapii na jakość życia związaną ze zdrowiem. Podejście to jest zgodne z wymaganiami Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r., zgodnie z którymi w pierwszej kolejności, jeśli jest to możliwe, należy oszacować koszt uzyskania dodatkowego roku życia

skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, a także z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy w warunkach polskich.

### 2.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w [REDAKTOWANE] horyzoncie czasowym obejmującym okres [REDAKTOWANE]. Populację docelową stanowili pacjenci z niezłazniczym chłoniakiem grudkowym, u których uzyskano odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii, kwalifikujący się do terapii podtrzymującej rytuksymabem. Liczebność populacji oszacowana została w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczące liczby nowych przypadków niezłazniczego chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999-2010 oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych w Polsce. Cenę produktu MabThera® uzyskano [REDAKTOWANE] oparto na aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. [REDAKTOWANE]

W analizie przyjęto dwa możliwe scenariusze: aktualny (istniejący) oraz nowy (analizowany). Scenariusz aktualny zakłada brak finansowania ze środków publicznych rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym po I linii terapii indukcyjnej, w scenariuszu nowym przyjęto natomiast, że rytuksymab w tym wskazaniu jest finansowany z budżetu płatnika publicznego. Dla każdego ze scenariuszy analizowano wyniki uwzględniając różną wielkość populacji docelowej (minimalna, średnia oraz maksymalna) oraz różną wysokość kosztu leczenia indukcyjnego w II linii (minimalny, średni oraz maksymalny) (9 możliwych scenariuszy).

Zgodnie z wymogami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTM przedstawiono wyniki analizy w 3 wariantach:

- wariant najbardziej prawdopodobny,
- wariant minimalny – zakładający najniższy wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu MabThera® w ocenianym wskazaniu,
- wariant maksymalny – zakładający najwyższy wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu produktu MabThera® w ocenianym wskazaniu.

W analizie uwzględniono koszt terapii podtrzymującej rytuksymabem po I linii leczenia indukcyjnego (scenariusz nowy) oraz koszt obserwacji po I linii leczenia indukcyjnego (scenariusz aktualny), a także

dla obu scenariuszy: koszt terapii indukcyjnej II linii oraz koszt leczenia działań niepożądanych. Koszty wyznaczone w oparciu o dane przedstawione w Analizie ekonomicznej.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wariantach - przy uwzględnieniu [REDACTED]  
[REDACTED] jak również bez jego uwzględnienia.



### 3. Podsumowanie wyników raportu HTA

#### 3.1. Analiza kliniczna [24]

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej w dniach 21-23 maja 2013 roku odnaleziono łącznie 11 325 doniesień naukowych (w tym powtarzające się pozycje). Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz streszczeń, przeszukując dodatkowo odniesienia bibliograficzne odnalezionych prac i kwalifikując do dalszej analizy 56 doniesień naukowych. 22 lipca 2013 roku ponownie przeszukano bazy informacji medycznej z zastosowaniem tych samych strategii wyszukiwania w celu aktualizacji analizy, nie odnajdując żadnych dodatkowych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do analizy. Łącznie, spośród 56 prac, jedno randomizowane badanie kliniczne PRIMA opisane w 2 publikacjach pełnotekstowych, 5 przeglądów systematycznych / raportów HTA opisanych w 7 publikacjach oraz 17 doniesień uwzględnionych w poszerzonej ocenie profilu bezpieczeństwa rytuksymabu spełniało kryteria włączenia do analizy.

W badaniu PRIMA porównano skuteczność i bezpieczeństwo 2-letniej terapii podtrzymującej rytuksymabem względem obserwacji u pacjentów z niezłośliwym chłoniakiem grudkowym po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii (schematy terapii indukcyjnej zawierały rytuksymab). Do terapii indukcyjnej zakwalifikowano 1 217 dorosłych pacjentów w wieku 22-87 lat (mediana wynosząca 56 lat) z nieleczonym uprzednio niezłośliwym chłoniakiem grudkowym, z czego 1193 pacjentów (98%) otrzymało jedną z trzech terapii systemowych stosowanych w rutynowej praktyce klinicznej (R-CHOP, R-CVP, R-FCM). Odpowiedź na terapię indukcyjną oceniano po 2-4 tygodniach po podaniu ostatniego cyklu leczenia indukcyjnego. Do fazy randomizowanej (rytuksymab w terapii podtrzymującej vs obserwacja) włączono 1019 pacjentów, u których uzyskano częściową, całkowitą bądź całkowitą niepotwierdzoną odpowiedź na leczenie indukcyjne, spośród 1193 chorych poddanych terapii indukcyjnej (85,4% pacjentów). Do terapii podtrzymującej rytuksymabem przydzielono losowo 505 chorych, zaś 513 osób przydzielono losowo do obserwacji (jeden pacjent zmarł w okresie przeprowadzania randomizacji) i ta grupa chorych została włączona do analizy skuteczności (analiza ITT dla skuteczności). W ramach terapii podtrzymującej rytuksymab podawano w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> dożylnie co 8 tygodni, począwszy od 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki terapii indukcyjnej. Ocenianą interwencję otrzymało ostatecznie 501 pacjentów (4 chorych utracono z badania przed rozpoczęciem leczenia), natomiast obserwacji poddano ostatecznie 508 pacjentów (5 chorych utracono z badania przed rozpoczęciem obserwacji) i ta grupa chorych

została włączona do analizy bezpieczeństwa (analiza mITT dla bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie podtrzymujące / obserwację).

Odnalezione badanie RCT to praca wieloośrodkowa i zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w Wytycznych AOTM, poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (IIA). W badaniu opisano metodę randomizacji, jak również metodę ukrycia kodu alokacji. Badanie PRIMA to praca typu *open-label*, w której zarówno pacjenci i osoby podające leczenie oraz osoby oceniające efektywność terapii, jak również osoby analizujące wyniki nie były zaślepione co do przydziału uczestników do danej grupy. W pracy przedstawiono informacje dotyczące odsetka pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, dlatego w ocenie wiarygodności z wykorzystaniem skali Jadad jakość pracy oceniono na 3 punkty. W odniesieniu do braku zaślepienia próby należy podkreślić, iż w przypadku większości spośród ocenianych w badaniu punktów końcowych (w tym przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie wolne od zdarzeń) brak zaślepienia nie powinien mieć istotnego wpływu na uzyskane wyniki.

Mediana okresu obserwacji od zakończenia 2-letniej terapii podtrzymującej lub obserwacji w badaniu PRIMA wynosiła 36 miesięcy. Badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości 2-letniej terapii podtrzymującej rytuksymabem nad obserwacją (badanie typu *superiority*) w odniesieniu do czasu przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z niezłośliwym chłoniakiem grudkowym.

#### **Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych**

Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych ocenia się, że rytuksymab w terapii podtrzymującej u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii istotnie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby i czas do kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi oraz czas do kolejnej chemioterapii. W żadnej z prac nie wykazano istotnego statystycznie wpływu terapii podtrzymującej rytuksymabem na przeżycie całkowite z wyjątkiem jednego przeglądu (Croxtall 2011), gdzie zaprezentowano wynik pochodzący z przeglądu opracowanego przez The Cochrane Collaboration (Vidal 2009), jednak został on uzyskany na podstawie wszystkich odnalezionych badań klinicznych niezależnie od linii terapeutycznej (I i II linia leczenia podtrzymującego).

Rytuksymab jest ogólnie dobrze tolerowany. Nie raportowano żadnych nowych czy nieoczekiwanych działań niepożądanych ponad te, które występują przy terapii rytuksymabem podawanym w ramach terapii indukcyjnej. Przedłużone stosowanie rytuksymabu nie prowadzi do kumulacji działań niepożądanych, a nawet donosi się o zmniejszeniu ryzyka działań niepożądanych towarzyszących podaniu leku wraz z każdą następną infuzją rytuksymabu. Podczas terapii rytuksymabem mogą wystąpić reakcje związane z podaniem leku takie jak gorączka, dreszcze, nudności, świąd, obrzęk naczyńioruchowy, niedociśnienie, ból głowy, skurcz oskrzeli, pokrzywka, wysypka, wymioty, bóle



mięśni, zawroty głowy lub nadciśnienie. Ciężkie infekcje mogą wystąpić w trakcie leczenia i do roku po zakończeniu terapii rytuksymabem. Istnieje ryzyko wystąpienia dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, ciężkiej toksyczności nerkowej, niedrożności lub perforacji jelita, PML, zespołu lizy guza oraz ciężkich reakcji błon śluzowych. W terapii podtrzymującej rytuksymabem w porównaniu do obserwacji wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka infekcji oraz neutropenii.

W odnalezionych przeglądach systematycznych niejednokrotnie włączono więcej badań klinicznych niż w niniejszej analizie, gdzie uwzględniono wyłącznie wyniki badania PRIMA. Wynika to z odmiennych kryteriów włączenia do analizy, które w ramach niniejszej pracy są bardziej restrykcyjne i zostały dopasowane do aktualnych wskazań terapeutycznych rytuksymabu oraz dawkowania zgodnego z ChPL produktu MabThera®. Najczęstszą przyczyną wykluczenia w niniejszej analizie badań klinicznych, które zostały uwzględnione w odnalezionych przeglądach systematycznych, była niezgodność w zakresie schematu dawkowania rytuksymabu w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego (do niniejszej analizy włączano wyłącznie badania kliniczne, w których rytuksymab podawany był w schemacie zgodnym z ChPL produktu MabThera®) oraz niezgodność w zakresie populacji (do niniejszej analizy włączano wyłącznie badania kliniczne, w których rytuksymab w terapii podtrzymującej, zgodnie z ChPL, podawany był u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii). Jednak pomimo różnic w zakresie liczby włączonych do analizy badań klinicznych, wyniki opisanych przeglądów systematycznych są zbieżne z wynikami niniejszej analizy.

#### **Wyniki bezpośredniego porównania rytuksymabu z obserwacją**

Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść rytuksymabu w porównaniu z obserwacją w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,55 [0,44; 0,68]) oraz czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (HR=0,59 [0,48; 0,72]), a także czasu do kolejnej terapii chłoniaka (HR=0,60 [0,47; 0,76]) oraz czasu do kolejnej chemioterapii (HR=0,62 [0,47; 0,81]). Terapia podtrzymująca rytuksymabem istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji choroby ( [redacted] konieczności zastosowania kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi [redacted] oraz konieczności zastosowania kolejnej chemioterapii [redacted]

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (HR=0,87 [0,51; 1,47]) ani śmiertelności, aczkolwiek badanie PRIMA nie zostało zaprojektowane w celu wykazania ewentualnych różnic pomiędzy grupami w tym zakresie.

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[REDACTED]

Zastosowanie 2-letniej terapii podtrzymującej rytuksymabem w porównaniu do obserwacji pozwala na istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa całkowitej odpowiedzi na leczenie [REDACTED] jak również konwersji z częściowej odpowiedzi po terapii indukcyjnej na całkowitą odpowiedź na leczenie oraz na zmniejszenie ryzyka utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia ([REDACTED]). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do jakości życia związanej ze zdrowiem mimo obciążenia pacjentów w grupie rytuksymabu, jakim jest konieczność przyjmowania regularnych (co 2 miesiące) infuzji leczenia podtrzymującego rytuksymabem oraz mimo występujących częściej działań niepożądanych w grupie leczonej rytuksymabem w porównaniu do grupy obserwacji.

Terapia podtrzymująca rytuksymabem zwiększa ryzyko utraty pacjentów z badania z powodu toksyczności [REDACTED] oraz przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych ([REDACTED]). W grupie stosującej rytuksymab w porównaniu do obserwacji istotnie statystycznie częściej obserwowano działania niepożądane ogółem, w tym działania niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia ([REDACTED]). Zastosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem zwiększa ryzyko wystąpienia neutropenii ([REDACTED]) oraz infekcji w 3 lub 4 stopniu toksyczności ([REDACTED]) w tym infekcji

górnych dróg oddechowych, zatok oraz oskrzeli. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia, takich jak nowotwory, gorączka neutropeniczna, zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego oraz zaburzenia pracy serca. W obu grupach odnotowano po jednym przypadku postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML) po nawrocie choroby i kolejnych terapiach.

Tabela 1. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy	RR/RB/HR/MD [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
<b>Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść RTX</b>			
Przeżycie wolne od progresji choroby	HR=0,55 [0,44; 0,68]	x	x
Progresja choroby	██████████	██████████	██████████
Przeżycie wolne od zdarzeń	HR=0,59 [0,48; 0,72]	x	x
Czas do kolejnej terapii chłoniaka	HR=0,60 [0,47; 0,76]	x	x
Konieczność zastosowania kolejnej terapii chłoniaka	██████████	██████████	██████████
Czas do kolejnej chemioterapii	HR=0,62 [0,47; 0,81]	x	x
Konieczność zastosowania kolejnej chemioterapii	██████████	██████████	██████████
Całkowita odpowiedź na leczenie (potwierdzona i niepotwierdzona)	██████████	██████████	██████████
Konwersja z częściowej odpowiedzi w momencie randomizacji na całkowitą odpowiedź po terapii podtrzymującej / obserwacji	██████████	██████████	██████████
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności	██████████	██████████	██████████
<b>Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść RTX</b>			
Utrata pacjentów z badania z powodu toksyczności	██████████	██████████	██████████
Przerwanie terapii z powodu AE	██████████	██████████	██████████
Działania niepożądane ogółem (3-4 st.)	██████████	██████████	██████████
Neutropenia (3-4 st.)	██████████	██████████	██████████
Infekcje (3-4 st.)	██████████	██████████	██████████
<b>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami</b>			
Przeżycie całkowite	HR=0,87 [0,51; 1,47]	x	x
Zgony ogółem	██████████	██████████	█
Zgony niezwiązane z progresją choroby	██████████	██████████	█
Zgony związane z leczeniem	██████████	██████████	█
FACT-G	██████████		
EORTC QLQ-C30	██████████		
Nowotwory (3-4 st.)	██████████	██████████	█
Gorączka neutropeniczna (3-4 st.)	██████████	██████████	█
Zaburzenia OUN (3-4 st.)	██████████	██████████	█



Punkt końcowy	RR/RB/HR/MD [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Zaburzenia pracy serca (3-4 st.)	██████████	██████████	██
PLM	██████████	██████████	██

### Poszerzona ocena bezpieczeństwa

W ramach przeszukiwania właściwych stron internetowych odnaleziono 6 komunikatów bezpieczeństwa / ostrzeżeń lub ważnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera® wydanych przez URPL oraz 11 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rituxan® wydanych przez FDA.

Komunikaty i informacje odnalezione na stronie URPL dotyczyły głównie działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi. W przebiegu leczenia toczenia rumieniowatego układowego i zapalenia naczyń oraz u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wskazywano na ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów raportowano również prowadzące do zgonów reakcje na wlew. Dodatkowo u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi bardzo rzadko zgłaszane były ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (jeden przypadek zakończony zgonem) oraz zespół Stevensa-Johnsona, natomiast u pacjentów z chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego bardzo rzadko zgłaszane były ciężkie pęcherzowe reakcje skórne, w tym śmiertelne przypadki toksycznej nekrolizy naskórka. W komunikatach wskazywano, iż odpowiednia informacja dotycząca bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera® została zawarta w ChPL.

W wyniku przeszukania strony internetowej EMA odnaleziono jedynie informacje dotyczące zmian wprowadzonych do ChPL produktu leczniczego MabThera® związanych z działaniami niepożądanymi oraz środkami ostrożności dotyczącymi stosowania produktu MabThera®.

Na stronie FDA nie odnaleziono innych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu ponad te zawarte w ChPL czy komunikatach URPL z wyjątkiem stosunkowo świeżej informacji o zmianach w ChPL produktu Rituxan® dotyczących ciężkich reakcji skórnych mogących zakończyć się zgonem pacjenta, takich jak: pęcherzyca paraneoplastyczna, zespół Stevensa-Johnsona, liszajowate zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry i martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

### Wnioski końcowe

U pacjentów z niezmiernym chłoniakiem grudkowym terapia podtrzymująca rytuksymabem stosowana po uzyskaniu odpowiedzi na I linię leczenia indukcyjnego pozwala na istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, jak również czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (progresji choroby, nawrotu choroby, zgonu

niezależnie od przyczyny lub potrzeby kolejnej terapii niezależnie od powodów). W badaniu PRIMA nie wykazano istotnego statystycznie wpływu terapii rytuksymabem na przeżycie całkowite, aczkolwiek nie było to celem odnalezionego badania klinicznego (w okresie obserwacji mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup ze względu na to, iż mediana czasu przeżycia u nowo zdiagnozowanych chorych z chłoniakiem grudkowym wynosi obecnie ponad 10 lat). Zastosowanie terapii rytuksymabem zmniejsza zapotrzebowanie na kolejne terapie. Dodatkowo istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo utrzymania całkowitej odpowiedzi na leczenie w 2-letnim horyzoncie czasowym, jak również zmniejsza ryzyko utraty pacjenta z badania powodu braku skuteczności leczenia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do jakości życia związanej ze zdrowiem podczas i po zakończeniu terapii podtrzymującej mimo obciążenia pacjentów w grupie rytuksymabu, jakim jest konieczność przyjmowania regularnych (co 2 miesiące) infuzji leczenia podtrzymującego rytuksymabem oraz mimo występujących częściej działań niepożądanych w grupie leczonej rytuksymabem w porównaniu do grupy obserwacji.

Siła ocenianej interwencji w porównaniu do obserwacji jest duża, a wyniki należy uznać za istotne klinicznie, o czym świadczą niskie wartości NNT (Number Needed to Treat) dla punktów końcowych dotyczących skuteczności, w szczególności w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka progresji choroby, zwiększenia prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie, jak również zmniejszenia ryzyka utraty pacjenta z badania powodu braku skuteczności terapii.

Profil bezpieczeństwa rytuksymabu należy uznać za akceptowalny. W porównaniu do obserwacji w grupie leczonych rytuksymabem wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka utraty pacjenta z badania z powodu toksyczności i przerwania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem. Zastosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem zwiększa także ryzyko wystąpienia neutropenii oraz infekcji w 3 lub 4 stopniu nasilenia objawów, w tym infekcji górnych dróg oddechowych, zatok oraz oskrzeli. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych w 3 lub 4 stopniu takich jak nowotwory, gorączka neutropeniczna, zaburzenia OUN i zaburzenia pracy serca. W obu grupach odnotowano po jednym przypadku postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML) po nawrocie choroby i kolejnych terapiach. Pomimo dość wysokiego odsetka pacjentów, u których raportowano wystąpienie działań niepożądanych, stosunkowo niewiele pacjentów utracono z badania z tego powodu oraz niewiele pacjentów przerwało leczenie z tego powodu.

### 3.2. Analiza ekonomiczna [23]

#### *Analiza kosztów-konsekwencji (dożywotni horyzont czasowy)*

W zakresie efektów zdrowotnych wykazano, że terapia podtrzymująca rytuksymabem (MabThera®) stosowana po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii względem obserwacji klinicznej u pacjentów z niezziarnicznym chłoniakiem grudkowym w dożywotnim horyzoncie czasowym wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi mierzonymi parametrami QALY i LY. Oszacowana w modelu efektywność (średnia uzyskiwana wartość QALY) wynosiła w dożywotnim horyzoncie [redacted] QALY dla rytuksymabu oraz [redacted] QALY dla obserwacji klinicznej (różnica uzyskanych QALY pomiędzy rytuksymabem a obserwacją wynosiła [redacted] QALY na korzyść rytuksymabu) (wartości zdyskontowane).

W analizie ekonomicznej z uwzględnieniem [redacted] sumaryczna kwota wydatków płatnika publicznego w kohorcie Rytuksymab została oszacowana na poziomie [redacted] zł / pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym, natomiast w grupie Obserwacja [redacted] zł / pacjenta (koszt inkrementalny związany z leczeniem podtrzymującym chorych na chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na I linię leczenia indukcyjnego, wyniósł [redacted] zł). Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy całkowity koszt wyniósł natomiast odpowiednio [redacted]. Wydatki płatnika (bez względu na przyjętą perspektywę analizy) w kohorcie Rytuksymab [redacted] ponoszone w grupie Obserwacja [redacted].

Tabela 2. Wyniki ekonomiczne w dożywotnim horyzoncie czasowym - Rytuksymab vs Obserwacja [redacted]

Kategoria wyników	Rytuksymab [zł]	Obserwacja [zł]	Różnica inkrementalna [zł]
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>			
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt rytuksymabu (I linia)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt rytuksymabu (II linia)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Kategoria wyników	Rytuksymab [zł]	Obserwacja [zł]	Różnica Inkrementalna [zł]
Koszt leczenia AE	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████
Koszty całkowite	████	████	████
<b>Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy</b>			
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	████	████	████
Koszt rytuksymabu (I linia)	████	██	████
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	████	██	████
Koszt rytuksymabu (II linia)	████	████	████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	████	████	██
Koszt leczenia AE	████	████	████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████	████	████
Koszty całkowite	████	████	████

Nie uwzględniając natomiast ██████ sumaryczna kwota wydatków płatnika publicznego w kohorcie Rytuksymab została oszacowana na poziomie ██████ zł / pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym, natomiast w grupie Obserwacja ██████ zł / pacjenta (różnica inkrementalna kosztów z perspektywy płatnika publicznego wynosi ██████ zł). Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy całkowity koszt wynosił odpowiednio ██████.

Tabela 3. Wyniki ekonomiczne w dożywotnim horyzoncie czasowym - Rytuksymab vs Obserwacja ██████

Kategoria wyników	Rytuksymab [zł]	Obserwacja [zł]	Różnica Inkrementalna [zł]
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>			
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	████	████	████

Kategoria wyników	Rytuksymab [zł]	Obserwacja [zł]	Różnica Inkrementalna [zł]
Koszt rytuksymabu (I linia)	██████████	████	██████████
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	██████████	████	██████████
Koszt rytuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████
<b>Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy</b>			
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia AE	██████████	██████████	██████████
Koszt rytuksymabu (I linia)	██████████	████	██████████
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	██████████	████	██████████
Koszt rytuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia AE	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████

**Analiza kosztów-użyteczności (dożywotni horyzont czasowy)**

Porównanie różnic w kosztach i efektach zdrowotnych pozwala stwierdzić, że bez względu na przyjętą perspektywę analizy rytuksymab w terapii podtrzymującej u chorych na niezziarniczego chłoniaka grudkowego stosowany po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii w porównaniu z obserwacją kliniczną jest interwencją ██████████

██████████ W perspektywie płatnika publicznego ██████████

koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR), wynikający z zastąpienia obserwacji rytuksymabem, wynosi wartości progu opłacalności, który wynosi obecnie w Polsce 105 801,00 zł. Nie uwzględniając natomiast wartość ICUR dla porównania rytuksymab względem obserwacja zł z perspektywy płatnika publicznego (wartość ICUR z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy jest od wartości ICUR z perspektywy płatnika publicznego).

Tabela 4. Wyniki analizy kosztów-żyteczności z perspektywy płatnika publicznego – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Obserwacja	Rytuksymab
Iloraz kosztów-żyteczności CUR		
Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia obserwacji rytuksymabem - ICUR		

Tabela 5. Wyniki analizy kosztów-żyteczności z perspektywy płatnika publicznego – Rytuksymab vs Obserwacja

Kategoria wyników	Obserwacja	Rytuksymab
Iloraz kosztów-żyteczności CUR		
Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia obserwacji rytuksymabem - ICUR		

### Analiza wrażliwości

Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych w analizie wrażliwości parametrów (16 zmiennych) w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej.

rytuksymabu względem obserwacji, z perspektywy zarówno płatnika publicznego, jak również perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy oraz uwzględniając bądź nie uwzględniając

analizowanych scenariuszach. Największy rozrzut uzyskiwanych wyników (wynoszący około zł w zależności od

) obserwowano w przypadku zmiany przyjętej w analizie wartości

W przypadku pozostałych parametrów wartość ICUR

Tym samym, wyniki analizy wrażliwości

analizy podstawowej.

Rysunek 1. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego) – Rytuksymab vs Obserwacja ██████



Rysunek 2. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego) – Rytuksymab vs Obserwacja ██████



Prawdopodobieństwo opłacalności rytuksymabu względem obserwacji zostało oszacowane w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) na poziomie ██████ zarówno w przypadku analizy

wyników [REDAKTOWANE], jak również w przypadku analizy wyników [REDAKTOWANE].  
W przypadku wszystkich wyników symulacji strategia Rytuksymab jest [REDAKTOWANE]  
względem strategii Obserwacja.

#### ***Progowa cena zbytu netto***

W analizie ekonomicznej wykazano, że terapia podtrzymująca z zastosowaniem rytuksymabu (MabThera®) jest technologią [REDAKTOWANE] względem obserwacji klinicznej, dlatego progowa cena zbytu netto [REDAKTOWANE] od proponowanej przez podmiot odpowiedzialny ceny zbytu netto.

W wariancie bazowym analizy w perspektywie płatnika publicznego progowa cena zbytu netto wynosi dla produktu leczniczego MabThera® 100 mg oraz MabThera® 500 mg odpowiednio [REDAKTOWANE] i jest [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 26 sierpnia 2013 r.

#### ***Wnioski końcowe***

W analizie ekonomicznej wykazano, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu dla porównania terapii podtrzymującej rytuksymabem stosowanej u chorych na niezróżnicowanego chłoniaka grudekowego po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii z obecnie obowiązującą praktyką (obserwacja kliniczna) [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] co wskazuje, że produkt MabThera® jest, w analizowanym wskazaniu, technologią [REDAKTOWANE]. Z perspektywy płatnika publicznego przy uwzględnieniu [REDAKTOWANE] koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR), wynikający z zastąpienia obserwacji rytuksymabem, wynosi [REDAKTOWANE] zł. Zastosowanie produktu leczniczego MabThera® w terapii podtrzymującej po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii względem obserwacji klinicznej u pacjentów z chłoniakiem grudekowym wydłuża okres przeżycia bez progresji choroby, co wpływa na zmniejszenie kosztów leczenia związanych z terapią stosowaną w kolejnych liniach po wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby.

### **3.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia [25]**

#### ***Prognozowana wielkość populacji leczonej rytuksymabem***

Prognozowana wielkość populacji chorych, którzy w danym roku rozpoczną leczenie rytuksymabem w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji rytuksymabu (MabThera®) w tym wskazaniu wynosić będzie w wariancie najbardziej prawdopodobnym [REDAKTOWANE] pacjentów w roku 2014, [REDAKTOWANE] pacjentów w 2015 r. oraz [REDAKTOWANE] pacjentów w 2016



roku. Dla wariantu minimalnego populacja ta będzie wynosić odpowiednio [REDACTED] pacjentów, natomiast dla wariantu maksymalnego odpowiednio [REDACTED] pacjentów.

Prognozowana wielkość populacji chorych, którzy będą w danym roku leczeni rytuksymabem w ramach terapii podtrzymującej po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii (chorzy, którzy otrzymają co najmniej jeden cykl leczenia w danym roku) będzie wynosić natomiast w wariancie najbardziej prawdopodobnym [REDACTED]. Dla wariantu minimalnego populacja ta będzie wynosić odpowiednio [REDACTED] pacjentów, natomiast dla wariantu maksymalnego odpowiednio [REDACTED] pacjentów. Należy zaznaczyć, iż w przypadku roku 2015 oraz roku 2016 w tej grupie znajdują się zarówno chorzy, którzy rozpoczynają dopiero leczenie w danym roku, jak również pacjenci kontynuujący terapię rozpoczętą w roku lub latach wcześniejszych.

#### **Wyniki analizy wpływu na budżet**

Uwzględniając [REDACTED], realizacja scenariusza „nowego” w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje [REDACTED] (biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych w analizie zakresach świadczeń) z perspektywy płatnika publicznego w wariantach prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o [REDACTED]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją ceny leku Mabthera® w analizowanym wskazaniu wyniosą natomiast w wariancie najbardziej prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) około [REDACTED]

Wzrost wydatków z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy będzie [REDACTED] wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego.



Rysunek 3. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego (wydatki inkrementalne) po podjęciu decyzji o refundacji MabThera® [REDACTED]



Rysunek 4. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego (wydatki inkrementalne) po podjęciu decyzji o refundacji MabThera® [REDACTED]



#### Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja dotycząca rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym chorych na chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na I linię terapii indukcyjnej prowadzi do [REDACTED] [REDACTED] w stosunku do nierozpoczęcia finansowania tego leku w ocenianym wskazaniu.

Należy podkreślić fakt, że produkt MabThera® w analizowanym wskazaniu może być stosowany przez wąską grupę chorych (najprawdopodobniej [REDACTED] chorych rocznie). Konieczność zwiększenia

nakładów finansowych związanych z finansowaniem skutecznego leczenia dla tak wąskiej grupy chorych nie powinna stanowić bariery dostępu do terapii.

Rozpoczęcie finansowania produktu MabThera® w ocenianym wskazaniu daje chorym możliwość dostępu do bezpłatnej terapii, która opóźnia postęp choroby i wpływa na poprawę stanu zdrowia tych chorych. Wydłużenie czasu przeżycia bez progresji chorych na nieuleczalną chorobę nowotworową stanowi istotny element terapii.

## 4. Problem zdrowotny

### 4.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla produktu leczniczego MabThera® w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii.

### 4.2. Definicja oraz rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10

Chłoniaki to grupa nowotworów wywodząca się z układu limfatycznego. W podstawowym podziale chłoniaków wyróżniamy dwie główne grupy: chłoniaki niehodgkinowskie (NHL, *Non-Hodgkin Lymphoma*) oraz chłoniaki hodgkinowskie (HL, *Hodgkin Lymphoma*). Chłoniaki nieziarnicze (niehodgkinowskie) klasyfikowane są jako nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych (według klasyfikacji ICD-10 kody C82-85). Charakteryzują się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Z powodu morfologicznej i funkcjonalnej heterogenności komórek limfoidalnych, a także ich obecności w wielu narządach, NHL są zróżnicowane pod względem histopatologicznym i klinicznym. [9]

Istnieje kilka podziałów nowotworów układu krwiotwórczego i limfoidalnego. Według klasyfikacji WHO i zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2011 roku, w grupie tej możemy wyodrębnić nowotwory z dojrzałych komórek B (chłoniaki B-komórkowe), do których należy chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*). [21]

Chłoniak grudkowy jest klasyfikowany według ICD-10 jako C82 – chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy) i jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych (INHL, *Indolent Non-Hodgkin Lymphoma*). Chłoniak grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek, a nie z ich nadprodukcją. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację chłoniaka nieziarnicznego guzkowego (grudkowego) – kod C82 - według klasyfikacji ICD-10. [13]

Tabela 6. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania C82 - chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy) [13]

Kod ICD-10	Opis
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

Kod ICD-10	Opis
C82.7	Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego
C82.9	Chłoniak nieziarniczy, nie określony

### 4.3. Kryteria kwalifikacji oraz rozpoznanie

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. [9]

Zastosowanie bardziej swoistych przeciwciał monoklonalnych pozwala także na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego, w tym B-komórkowego – markery pan-B: CD19, CD20, CD22, CD79a oraz na bardziej szczegółową ocenę w zakresie linii B-komórkowej (CD5, CD10, CD23). W przypadkach wątpliwych badania te mogą być uzupełnione oceną immunofenotypową z wykorzystaniem szerszego panelu przeciwciał monoklonalnych. Rzadziej diagnostykę NHL uzupełnia się badaniami cytogenetycznymi i molekularnymi. [9]

W celu wyboru optymalnej metody leczenia oraz umożliwienia oceny jego skuteczności rozpoznanie histopatologiczne NHL uzupełnia się m.in. oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według klasyfikacji z Ann Arbor. (Tabela 7) [9]

Tabela 7. Zaawansowanie kliniczne chłoniaków nieziarnicznych według klasyfikacji z Ann Arbor [9]

Stopień	Charakterystyka
I	zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych
II	zajęcie 22 grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony
III	zajęcie 22 grup węzłów chłonnych po obu stronach przepony
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 Śledziona jest traktowana jak węzły chłonne.	

W przypadku chłoniaka guzkowego w obrazie klinicznym dominuje uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie śledziona, zajęcie szpiku i krwi obwodowej oraz dość często obecność nacieków pozawęzłowych, w tym w przewodzie pokarmowym, skórze i tkankach miękkich np. w jądrach i nerkach. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu guzkowego nacieku centrocytów,



z obszarami nacieków o charakterze rozlanym, wśród których stwierdza się niewielki odsetek centroblastów. Odsetek centroblastów ma znaczenie rokownicze i stanowi podstawę podziału FL na stopnie złośliwości histopatologicznej: stopień 1 (0-5 centroblastów w polu widzenia), 2 (6-15 centroblastów) i 3 (>15 centroblastów). Stopień 3 dzieli się na podstawie obecności centrocytów (3A) lub całkowitego ich zastąpienia przez centroblasty lub immunoblasty (3B). 80-90% przypadków FL zostaje rozpoznanych w stopniu 1 lub 2. Wśród FL w stopniu 3 przeważają postaci 3A (75%). Komórki chłoniakowe FL wykazują ekspresję antygenów pan-B oraz antygeny CD10, przy nieobecności CD5 i CD23. [9]

#### 4.4. 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. Zapadalność stale rośnie, choć przyczyna tego zjawiska nie jest do końca poznana. 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%). [9]

Według statystyk *International Agency for Research on Cancer* (GLOBOCAN 2008) w 2008 roku w Polsce na chłoniaka nieziarniczego zachorowało 2 407 osób, w tym 1 084 kobiety oraz 1 323 mężczyzn (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił odpowiednio dla obu płci 3,0 i 5,1 / 100 000). Liczba zgonów wynosiła 1 586 osób (744 kobiet i 842 mężczyzn), natomiast chorobowość 5-letnia – 5 929 osób (2 608 kobiet i 3 321 mężczyzn). W statystykach GLOBOCAN nie wyszczególniono danych w odniesieniu do nieziarniczego chłoniaka grudkowego. [12]

Chłoniak grudkowy będący jednym z typów chłoniaka nieziarniczego występuje najczęściej u osób dorosłych w średnim wieku – mediana wieku wynosi 60 lat. Proporcja płci wynosi 1:1 [9]. Na podstawie danych ogólnopolskiego Rejestru Chłoniaków z 2006 roku odsetek chorych z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym w grupie pacjentów z chłoniakami ogółem szacowany jest na poziomie około 5% [10]. Zgodnie z danymi przedstawionymi w Rekomendacji nr 30/2011 Prezesa AOTM z dnia 23 maja 2011 r. według stanowisk eksperckich w Polsce chłoniak grudkowy występuje u 7% chorych na NHL (w porównaniu z 20-30% w Europie Zachodniej i USA). Odnotowuje się około 250 nowych przypadków rocznie, a chorobowość ocenia się na około 1 000-1 500 przypadków. Na podstawie Małopolskiego Rejestru Chłoniaków (dane obejmujące okres 1.06.2004-30.06.2005) oszacowano, że w Polsce chłoniak grudkowy stanowi około 8% nowotworów NHL, zachorowalność oszacowano natomiast na 0,67/ 100 000 (256 nowych przypadków na rok). [28]

Na podstawie danych Centrum Onkologii w 2010 roku w Polsce na niezróżniczonego chłoniaka grudkowego zachorowały 343 osoby, w tym 181 kobiet i 162 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zachorowań wynosił odpowiednio 0,5 i 0,6 / 100 000), co stanowiło 0,26% i 0,23% zachorowań na wszystkie choroby nowotworowe odpowiednio u kobiet i mężczyzn. W tym samym roku z powodu niezróżniczonego chłoniaka grudkowego zmarło w Polsce 141 osób, w tym 70 kobiet i 71 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zgonów wynosił odpowiednio 0,2 i 0,3 / 100 000) (od niedawna dostępne są dane Centrum Onkologii dotyczące zgonów w 2011 roku – w roku tym odnotowano 132 zgony z powodu chłoniaka grudkowego, z tego 73 przypadki wśród kobiet i 59 przypadki wśród mężczyzn; brak danych dotyczących zapadalności dla 2011 roku). (Tabela 8) [27]

W okresie 1999-2010 obserwuje się w Polsce ponad dwukrotny wzrost liczby zachorowań na niezróżniczonego chłoniaka grudkowego, zarówno w grupie kobiet, jak również mężczyzn. Liczba zgonów z powodu niezróżniczonego chłoniaka grudkowego w badanym okresie nie wzrasta (współczynniki standaryzowane dla zgonów utrzymują się na względnie stałym poziomie), najprawdopodobniej dzięki wcześniejszemu wykryciu i większej świadomości choroby oraz dzięki wprowadzeniu odpowiedniego leczenia-. (Tabela 8)

Tabela 8. Liczba zachorowań i zgonów z powodu FL (kod C82 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [27]

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<b>Liczba zachorowań</b>													
kobiety	76	82	86	109	121	90	123	132	123	128	170	181	bd
mężczyźni	70	113	105	135	117	90	96	125	114	119	126	162	bd
<b>RAZEM</b>	<b>146</b>	<b>195</b>	<b>191</b>	<b>244</b>	<b>238</b>	<b>180</b>	<b>219</b>	<b>257</b>	<b>237</b>	<b>247</b>	<b>296</b>	<b>343</b>	<b>bd</b>
<b>Współczynnik standaryzowany dla zachorowań ( / 100 000)</b>													
kobiety	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	bd
mężczyźni	0,3	0,5	0,5	0,6	0,5	0,4	0,4	0,5	0,4	0,5	0,5	0,6	bd
<b>Współczynnik surowy dla zachorowań ( / 100 000)</b>													
kobiety	0,4	0,4	0,4	0,6	0,6	0,5	0,6	0,7	0,6	0,6	0,9	0,9	bd
mężczyźni	0,4	0,6	0,6	0,7	0,6	0,5	0,5	0,7	0,6	0,6	0,7	0,9	bd
<b>Liczba zgonów</b>													
kobiety	55	56	55	41	42	53	72	56	63	77	67	70	73
mężczyźni	88	64	87	72	65	57	74	66	74	93	76	71	59
<b>RAZEM</b>	<b>143</b>	<b>120</b>	<b>142</b>	<b>113</b>	<b>107</b>	<b>110</b>	<b>146</b>	<b>122</b>	<b>137</b>	<b>170</b>	<b>143</b>	<b>141</b>	<b>132</b>
<b>Współczynnik standaryzowany dla zgonów ( / 100 000)</b>													
kobiety	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2



Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
mężczyźni	0,4	0,3	0,4	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,2
Współczynnik surowy dla zgonów ( / 100 000)													
kobiety	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,4	0,3	0,3	0,4	0,3	0,4	0,4
mężczyźni	0,5	0,3	0,5	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4	0,3

Ryzyko zachorowania na chłoniaka grudkowego wzrasta wraz z wiekiem. Duży wzrost ryzyka zachorowania przypada na 5. i 6. dekadę życia. (Tabela 9) [27]

Tabela 9. Liczba zachorowań z powodu FL (kod C82 wg ICD-10) w 2010 r. w Polsce w podziale na grupy wiekowe [27]

Grupa wiekowa (w latach)	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
kobiety	0	0	0	0	2	2	5	4	7	11	25	34	22	11	21	18	11	8
mężczyźni	0	1	1	0	1	2	5	8	11	14	15	22	26	20	18	10	4	4
RAZEM	0	1	1	0	3	4	10	12	18	25	40	56	48	31	39	28	15	12

Poniżej na wykresie oraz w tabeli przedstawiono liczbę nowych zachorowań na FL w Polsce w latach 1999-2010 na podstawie danych Centrum Onkologii (KRN) wraz z prognozą na lata 2011-2016. Zachorowalność na FL w kolejnych latach oszacowano na podstawie przebiegu:



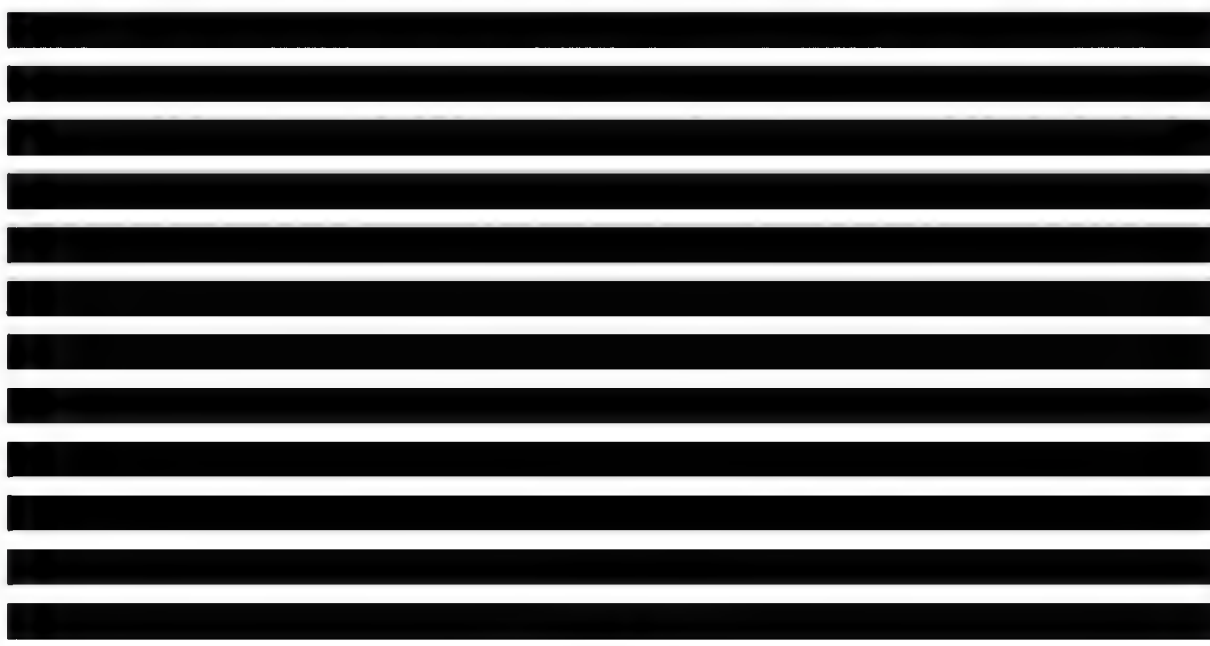
Na podstawie przeprowadzonych oszacowań ocenia się, iż najprawdopodobniej w Polsce w 2014 roku na nieziarniczego chłoniaka grudkowego zachoruje natomiast w kolejnych latach (Tabela 10)

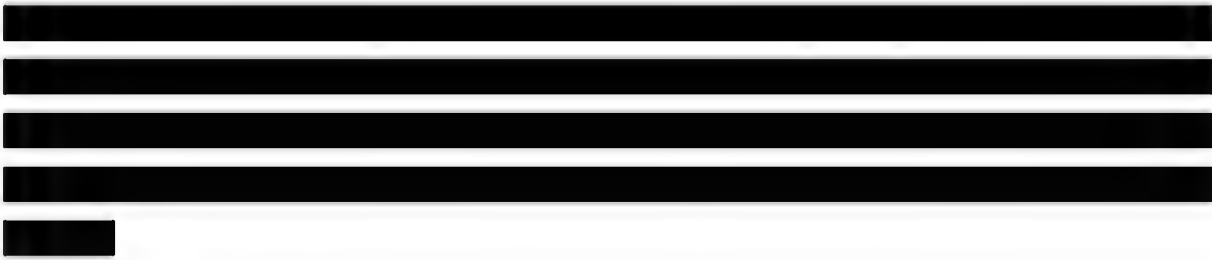
Rysunek 5. Liczba nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999-2010 oraz prognoza na kolejne lata



Tabela 10. Liczba nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999-2010 oraz prognoza na lata 2011-2016

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
	Dane KKN												Prognoza					
Trend wielomianowy	146	195	191	244	238	180	219	257	237	247	296	343	■	■	■	■	■	■
Trend liniowy	146	195	191	244	238	180	219	257	237	247	296	343	■	■	■	■	■	■
Trend wykładniczy	146	195	191	244	238	180	219	257	237	247	296	343	■	■	■	■	■	■





#### 4.5. Etiologia i patogeneza

Etiologia większości chłoniaków nieziarnicznych 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 (niektóre wirusy i bakterie, w tym wirusy: ludzki wirus limfocytotropowy typu 1, wirus Epsteina i Barr, ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus herpes typu 8, wirus zapalenia wątroby typu C),
- immunologiczne,
- jatrogenne (zwłaszcza chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią).

Istotną rolę odgrywa też predyspozycja genetyczna. [9]

W patogenezie FL istotną rolę odgrywają przewlekła stymulacja antygenowa i dalsze zmiany genetyczne w komórkach t(14;18)+. [22]

#### 4.6. Naturalny przebieg choroby i rokowanie

Chłoniak grudkowy, tak jak większość chłoniaków B-komórkowych, należy do tzw. nieziarnicznych chłoniaków powolnych. [9]

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. [9] Narządy pozalimfatyczne, takie jak wątroba, przewód pokarmowy, skóra, przydatki oka, piersi, jądra,

ośrodkowy układ nerwowy, rzadko są miejscem nacieku FL. Nierzadko występują także objawy B lub zmiany o typie *bulky*. [6]

Obecnie nie ma możliwości całkowitego wyleczenia NHL powolnych, w tym chłoniaka grudkowego z wyjątkiem ograniczonej lokalizacji procesu nowotworowego (I-II według klasyfikacji z Ann Arbor), w której niekiedy dochodzi do samoistnej regresji choroby. [9] W piśmiennictwie są opisywane samoistne, przejściowe regresje FL, które występują z różną częstością, od kilku do nawet 20% przypadków. [6]

Dynamika FL zależy w istotnym stopniu od proporcji subpopulacji komórek nienowotworowych towarzyszących komórkom FL (monocyty/makrofagi, limfocyty T regulatorowe). [22]

W 10% przypadków FL jest ograniczony do 1 okolicy (CS I). Mediana przeżycia wynosiła 10 lat, w ciągu ostatnich kilkunastu lat zwiększyła się do 10-14 lat. Charakterystyczny jest przebieg nawrotowy, nawet po uzyskaniu całkowitej remisji. Zwykle choroba pozostaje podatna na kolejne metody leczenia stosowane w czasie nawrotów, jednak w stopniu malejącym i ostatecznie rozwija się oporność. U części chorych następuje transformacja do postaci agresywnej (DLBCL) w różnych fazach choroby. [22]

Decyzja – leczyć od razu lub uważnie obserwować (strategia *watch and wait*) – powinna być podjęta na podstawie obiektywnych i zweryfikowanych naukowo kryteriów oceny rokowania, jakimi są indeksy prognostyczne *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI) / *Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2* (FLIPI2). Według Deptala 2010 indeks FLIPI2, którego pierwszym punktem końcowym jest przeżycie wolne od progresji, pozwala lepiej przewidzieć postęp FL niż klasyczny indeks FLIPI, w którym punktem końcowym było przeżycie ogółem. Ponadto zawarte we FLIPI2 parametry, w tym stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny i wielkość węzłów chłonnych (>6 cm), precyzyjniej określają masę nowotworu niż aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) czy liczba zajętych okolic węzłowych we 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 11 zawiera porównanie indeksów FLIPI i FLIPI2. [6]

Tabela 11. Międzynarodowe wskaźniki rokownicze chłoniaka grudkowego FLIPI oraz FLIPI2 [6, 22]

Czynnik ryzyka	
FLIPI	FLIPI2
Wiek > 60 lat	Wiek > 60 lat
Hemoglobina < 12 g/dl	Hemoglobina < 12 g/dl
Stadium zaawansowania > II	Zajęcie szpiku kostnego



Czynnik ryzyka	
LDH w surowicy > górnej granicy normy	$\beta_2$ -mikroglobulina > górnej granicy normy
Liczba zajętych okolic węzłowych > 4	Węzły chłonne > 6 cm
Ryzyko	
FLIPI	FLIPI2
Niskie (0–1 czynników), 5-letni OS =91%, 10-letni OS =71%	Niskie (0 czynników), 5-letni OS =98%, 5-letni PFS =79%
Pośrednie (2 czynniki), 5-letni OS =77%, 10-letni OS =51%	Pośrednie (1–2 czynniki), 5-letni OS =88%, 5-letni PFS =51%
Wysokie (≥ 3 czynników), 5-letni OS =53%, 10-letni OS =36%	Wysokie (3–5 czynników), 5-letni OS =77%, 5-letni PFS =19%

#### 4.7. Kryteria odpowiedzi na leczenie

Do oceny skuteczności leczenia wykorzystuje się kryteria zaproponowane przez *International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphomas*:

- odpowiedź/remisja całkowita (*complete response/remission – CR*):
  - całkowite ustąpienie wszystkich objawów klinicznych i radiologicznych choroby stwierdzanych przed rozpoczęciem leczenia i normalizacja aktywności LDH w surowicy,
  - wielkość węzłów chłonnych, które przed leczeniem miały wymiar >1,5 cm, w najdłuższym wymiarze nie powinna przekraczać 1,5 cm. Węzły chłonne, które przed leczeniem miały wymiar 1,1-1,5 cm, po leczeniu nie powinny przekraczać 1 cm,
  - śledzona bez zmian ogniskowych i o prawidłowych wymiarach w USG lub TK,
  - jeśli szpik był zajęty przed leczeniem – ustąpienie zmian w kolejnych badaniach histologicznych,
- odpowiedź/remisja całkowita niepotwierdzona (*complete response/remission unconfirmed - CRu*) – gdy spełnione są ww. kryteria CR, ale występuje przynajmniej 1 z niżej wymienionych objawów:
  - węzły chłonne przekraczają wymiar 1,5 cm, ale zmniejszyły się o >75% w porównaniu z wymiarami sprzed leczenia,
  - niepewna ocena histologiczna szpiku, tj. obecność zwiększonego odsetka komórek limfoidalnych lub występowanie ich agregatów bez cytologicznej atypii,
- odpowiedź/remisja częściowa (*partial response/remission – PR*):
  - zmniejszenie rozmiarów powiększonych węzłów chłonnych lub ich pakietów o >50%,

- pozostałe węzły chłonne nie powiększyły się,
- zmniejszenie wymiarów wyjściowo powiększonej wątroby lub śledziony o >50%,
- nie ma zmian w innych narządach,
- nie ma nowych zmian chorobowych,
- choroba stabilna – oznacza mniejszą regresję niż w PR, ale bez progresji,
- progresja – dotyczy chorych z PR lub chorobą stabilną, u których stwierdzono:
  - powiększenie węzłów chłonnych wcześniej zajętych o  $\geq 25\%$ ,
  - pojawienie się nowych zmian w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu,
- nawrót – dotyczy chorych z CR I CRu, u których pojawiły się nowe zmiany lub stwierdzono zwiększenie rozmiarów narządów wcześniej zajętych o  $\geq 25\%$ . [9]

#### 4.8. Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna i postępowanie w Polsce

Zgodnie z rekomendacjami Polskiej Unii Onkologii (PUO) u chorych w dobrym stanie biologicznym i rokujących wieloletnie przeżycie należy rozważyć możliwości uzyskania całkowitej remisji, a następnie leczenia konsolidującego i/lub podtrzymującego jako próby osiągnięcia długotrwałej remisji, a nawet hipotetycznego wyleczenia. Leczenie przeciwnowotworowe należy podejmować w następujących sytuacjach:

- obecność objawów lub oznak postępującej choroby bądź ryzyko jej powikłań;
- możliwość uzyskania długotrwałej remisji;
- dostępność badania klinicznego, do którego kwalifikuje się chory.

W innych sytuacjach można poddać pacjenta obserwacji ambulatoryjnej (badania kontrolne co 3-6 miesięcy). Podejście to jest ostatnio kwestionowane w związku z wynikiem dużego badania randomizowanego (*przypis autorów analizy: badanie PLRG4*), które wykazało znaczne wydłużenie czasu wolnego od leczenia u chorych, którzy otrzymali rytuksymab (indukcja + leczenie podtrzymujące) w porównaniu z pacjentami niepoddanymi leczeniu.

Leczenie podtrzymujące rytuksymabem (w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 2 miesiące przez 2 lata leczenia) znacząco wydłuża czas trwania remisji, zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i w chorobie nawrotowej, oraz czas przeżycia całkowitego w przypadkach uzyskania drugiej lub kolejnej remisji choroby, niezależnie od wcześniejszego zastosowania rytuksymabu w leczeniu reindukcyjnym. [22]

## 4.9. Alternatywne świadczenia / komparatory

### 4.9.1. Interwencje rekomendowane w ocenianym wskazaniu przez wytyczne kliniczne

W odnalezionych wytycznych i rekomendacjach klinicznych jedyną rekomendowaną aktywną opcją terapeutyczną stosowaną standardowo w terapii podtrzymującej u chorych po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii był rytuksymab. (rozdział 6 i 7)

### 4.9.2. Dostępność i stan finansowania w Polsce

Aktualnie w Polsce w analizowanym wskazaniu finansowana ze środków publicznych jest wyłącznie obserwacja kliniczna. Rytuksymab jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych”, jednak leczenie podtrzymujące dotyczy wyłącznie pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie po zastosowaniu II linii terapii indukcyjnej (chorzy w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem). W tabeli poniżej przedstawiono obecne kryteria kwalifikacji i wyłączenia pacjentów oraz schemat dawkowania leku w programie lekowym „Leczenie chłoniaków złośliwych” wraz z warunkami realizacji świadczeń (Tabela 12) [20], a także proponowany zakres tego programu lekowego po rozszerzeniu wskazań do stosowania dla rytuksymabu o wskazanie w terapii podtrzymującej po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii (Tabela 13).

W odniesieniu do terapii nieziarniczego chłoniaka grudekowego w Polsce dodatkowo od 1 lipca 2013 r. wprowadzono nowy program lekowy („Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab”), w ramach którego pacjenci mogą uzyskać leczenie bendamustyną, jednak program ten również nie dotyczy ocenianego w niniejszej analizie wskazania.

Ze względu na brak finansowania ze środków publicznych rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym po I linii terapii indukcyjnej pacjenci mogą uzyskać to leczenie [REDACTED]

Tabela 12. Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83) – obecny zakres programu

Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
<b>„Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83)</b>		
<b>1. Kryteria kwalifikacji</b> 1) potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudekowego w III lub IV stopniu zaawansowania, a w przypadku zastosowania monoterapii - oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznowa po chemioterapii lub 2) potwierdzony histologicznie	<b>1. Dawkowanie</b> 1.1 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudekowego w III lub IV stopniu zaawansowania, <b>rytuksymab</b> podawany jest w dawce 375 mg/m <sup>2</sup> pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.	<b>1. Badania przy kwalifikacji</b> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) dehydrogenaza mleczanowa w surowicy; 3) gammaglutamylotranspeptydaza (GGTP); 4) fosfataza zasadowa (AP); 5) transaminazy (AST, ALT); 6) stężenie bilirubiny całkowitej; 7) poziom kwasu moczowego; 8) stężenie kreatyniny; 9) stężenie wapnia w surowicy;



Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
<p>chłoniak niezłamiący rozlany z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka;</p> <p>3) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>4) stan ogólny według WHO 0-2;</p> <p>5) wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wleciowa (jeżeli występują);</p> <p>6) dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze (jeżeli występuje).</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia</b></p> <p>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na rytuksymab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka masy;</p> <p>2) toksyczność według WHO &gt; 3;</p> <p>3) stan sprawności wg WHO 3-4;</p> <p>4) brak skuteczności leku po 2 cyklach stosowania;</p> <p>5) progresja lub nawrót choroby w okresie 6 miesięcy przy leczeniu rytuksymabem;</p> <p>6) niewydolność serca w IV klasie według NYHA;</p> <p>7) czynne ciężkie zakażenie;</p> <p>8) ciąża.</p>	<p>1.2 U świadczeniobiorców chorych na niezłamiące chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z <b>rytuksymabem</b> wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.</p> <p>1.3 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, <b>rytuksymab</b> podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni - 8 podań.</p> <p>1.4 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka niezłamiącego rozlanego z dużych komórek B, <b>rytuksymab</b> podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu ze schematem CHOP co 21 dni - 8 podań.</p>	<p>10) stężenie fosforu w surowicy;</p> <p>11) protelnogram;</p> <p>12) pobranie węzła chłonnego bądź wycinka zmienionej tkanki metodą biopsji chirurgicznej;</p> <p>13) badanie histologiczne wycinka;</p> <p>14) badanie na obecność antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka;</p> <p>15) radiografia klatki piersiowej;</p> <p>16) RTG przewodu pokarmowego (w przypadku objawów klinicznych);</p> <p>17) tomografia komputerowa głowy;</p> <p>18) tomografia komputerowa klatki piersiowej i szyi;</p> <p>19) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy;</p> <p>20) MR (diagnostyka zmian w kanale kręgowym, głowie i tkankach miękkich);</p> <p>21) USG w diagnostyce ewentualnych zmian jamy brzusznej, tkanek miękkich, tarczycy, jąder i serca;</p> <p>22) endosonografia (EUS) w diagnostyce chłoniaków żołądka.</p> <p>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) poziom kreatyniny;</p> <p>3) poziom kwasu moczowego;</p> <p>4) poziom aktywności aminotransferaz;</p> <p>5) fosfataza alkaliczna;</p> <p>6) bilirubina;</p> <p>7) EKG (jedynie u chorych z chłoniakiem rozlanym).</p> <p>Badanie przeprowadzane po 3 lub 4 cyklu leczenia oraz po 8 cyklach (odpowiednio do ilości cykli w zastosowanym schemacie leczenia):</p> <p>1) TK lub rezonans magnetyczny zmienny mierzalnej;</p> <p>2) EKG.</p>

Tabela 13. Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83) – proponowany zakres programu

Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
<b>„Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83)</b>		



Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

#### 4.9.3. Opinie ekspertów

Zgodnie z opiniami ekspertów technologiami medycznymi / procedurami / interwencjami / świadczeniami, które można zaliczyć do aktualnego standardu postępowania w Polsce (biorąc pod uwagę rzeczywistą praktykę kliniczną w większości ośrodków), u dorosłych pacjentów z grudkowym B-komórkowym chłoniakiem nieziarniczym, u których uzyskano odpowiedź na terapię indukcyjną I linii jest terapia [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 5. Charakterystyka ocenianej interwencji

Poniżej (Tabela 14) przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące ocenianej interwencji (MabThera®) opracowane głównie na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [4].

Tabela 14. Zestawienie charakterystyki produktu leczniczego MabThera® [4]

Cecha	MabThera® (rytuksymab) [4]®
Nazwa produktu leczniczego	MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do Infuzji
Nazwy handlowe	MabThera®, Rituxan®
Skład jakościowy i ilościowy	<p>Każdy ml zawiera 10 mg rytuksymabu.</p> <p>Każda fiolka do jednorazowego użytku zawiera 100 mg rytuksymabu.</p> <p>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.</p> <p>Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesziny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.</p>
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzenia roztworu do Infuzji
Wskazania do stosowania	<p>Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (NHL), przewlekłej białaczki limfocytowej oraz reumatoidalnego zapalenia stawów.</p> <p>W leczeniu NHL produkt MabThera stosuje się w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.</li> <li>• Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.</li> <li>• Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.</li> <li>• 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).</li> </ul>
Dawkowanie	<p>Wlew produktu MabThera powinien być prowadzony pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.</p> <p><b>Dawkowanie w leczeniu NHL:</b>  <b>Zmiana dawkowania w trakcie leczenia</b>            Nie zaleca się redukcji dawek produktu MabThera. W przypadku, gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy stosować standardy zmniejszenia dawek dla chemioterapeutycznych produktów leczniczych.</p> <p><b>Nieziarnicze chłoniaki grudkowe</b>  <b>Terapia skojarzona:</b>            Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli.            Produkt MabThera powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem</p>

Cecha	MabThera® (rytuksymab) [4]*
	<p>chemioterapii, w stosownych przypadkach.</p> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <p><i>Chorzy wcześniej nieleczeni na niezłośliwe chłoniaki grudkowe</i>  Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na niezłośliwe chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <p><i>Chorzy na niezłośliwe chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie</i>  Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u chorych na niezłośliwe chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <p>Monoterapia:</p> <p><i>Chorzy na niezłośliwe chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie</i>  Zalecana dawka produktu MabThera w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki niezłośliwe typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożyłnej raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.</p> <p>W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki niezłośliwe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem MabThera w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożyłnej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie.</p> <p><i>Chłoniaki niezłośliwe rozlane z dużych komórek B</i>  Produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu MabThera w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków niezłośliwych rozlanych z dużych komórek B.</p>
Specjalne grupy pacjentów	<p><i>Dzieci i młodzież</i>  Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu MabThera u dzieci.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i>  Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku &gt;65 lat).</p>
Sposób podania	<p>Przed każdym wlewem produktu MabThera należy zawsze podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego, np. paracetamolu i difenhydraminy.</p> <p>Należy rozważyć premedykację glikokortykoidami, jeśli produkt MabThera nie jest podawany w skojarzeniu ze schematem chemioterapii zawierającym glikokortykoidy w leczeniu chorych na chłoniaki niezłośliwe lub przewlekłą białaczkę limfocytową.</p> <p><u>Pierwsze podanie</u>  Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz, co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz.</p> <p><u>Kolejne podania</u>  Kolejne dawki produktu MabThera można podawać z szybkością początkową 100 mg/godz, i zwiększać o 100 mg/godz, co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/godz.</p> <p>Przygotowany roztwór produktu MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.</p>
Przeciwwskazania	<p>Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chorych na NHL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka mleka,</li> </ul>



Cecha	MabThera® (rytuksymab) [4]*
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynne, ciężkie zakażenia,</li> <li>• Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.</li> </ul>
Właściwości farmakodynamiczne	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> przeciwciała monoklonalne <b>kod ATC: L01XC02</b></p>
Mechanizm działania	<p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w &gt; 95% przypadków wszystkich chłoniaków niezłośliwych (NHL) z komórek B.</p> <p>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> <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 Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration Limited
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (UE) zgodnie z ChPL	<p>Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej dla preparatu MabThera® wydano w dniu 2 VI 1998 roku.</p> <p>Data przedłużenia pozwolenia: 2 VI 2008 r. Numer pozwolenia: EU/1/98/067/001</p>
Data zaaprobowania produktu leczniczego przez FDA	26 listopad 1997 r. (Rituxan®) [8]
Dostępność i stan finansowania w Polsce	<p>Obecnie produkt MabThera® jest refundowany w Polsce ze środków publicznych w ramach dwóch programów lekowych: „Leczenie chłoniaków złośliwych” (załącznik B.12 Obwieszczenia MZ) oraz „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idlopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” (załącznik B.33 Obwieszczenia MZ), a także w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.51 do Obwieszczenia MZ i jest wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. [20]</p>

\* - na podstawie ChPL chyba, że określono inaczej



## 6. Wytyczne i rekomendacje kliniczne

### 6.1. Źródła informacji oraz wynik wyszukiwania

W celu odnalezienia wytycznych i rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania u pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym, u których uzyskano odpowiedź na terapię indukcyjną I linii, a także oceny aktualnej sytuacji dotyczącej tego wskazania w Polsce i na świecie przeszukano m.in. następujące bazy informacji medycznej i strony internetowe instytucji zagranicznych:

- bazę *National Guideline Clearinghouse* (NGC),
- bazę *Trip Database*,
- stronę internetową *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- bazę wytycznych *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN),
- stronę internetową *American Society of Clinical Oncology* (ASCO),
- bazę wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN),
- stronę internetową *European Society for Medical Oncology* (ESMO),

oraz organizacji krajowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK),

a także wykorzystano wyszukiwarkę Google. Szczegółowe informacje odnośnie do wykorzystanych źródeł informacji medycznej, sposobu oraz okresu ich przeszukania zamieszczono w Analizie Klinicznej będącej częścią raportu HTA dla produktu MabThera® w ocenianym wskazaniu.

W ramach niniejszej analizy odnaleziono osiem rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących stosowania rytuksymabu w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego u pacjentów z grudkowym chłoniakiem nieziarniczym, które zostały wydane przez następujące instytucje i organizacje:

- PUO – Polska Unia Onkologii (Polska),
- ESMO - *European Society for Medical Oncology* (Europa),
- BCSH - *British Committee for Standards in Haematology* (Wielka Brytania),
- NCCN - *National Comprehensive Cancer Network* (Stany Zjednoczone),

- CCA – *Cancer Council Australia* oraz ACN – *Australian Cancer Network* (Australia),
- CCO – *Cancer Care Ontario* (Kanada),
- *Alberta Health Services* (Kanada),
- *Prescrire International* (Francja). (Tabela 15)

Tabela 15. Rekomendacje i wytyczne kliniczne odnośnie do stosowania rytuksymabu w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego

Instytucja / organizacja	Rekomendacja	Rok wydania rekomendacji
PUO (Polska)	pozytywna	2011
ESMO (Europa)	pozytywna	2011
BCSH (Wielka Brytania)	pozytywna	2012
NCCN (Stany Zjednoczone)	pozytywna	2013
CCA/CAN (Australia)	negatywna	2005
CCO (Kanada)	pozytywna	2005 i 2007
<i>Alberta Health Services</i> (Kanada)	pozytywna	2013
<i>Prescrire International</i> (Francja)	negatywna	2012

Spśród wszystkich rekomendacji negatywna jest jedynie francuska rekomendacja *Prescrire* z 2012 r., według której rytuksymab nie jest lepszy od dokładnej obserwacji (ocena na podstawie wyników badania PRIMA) oraz rekomendacja CCA/CAN, która została wydana w 2005 roku i nie uwzględnia wyników badania PRIMA. W rekomendacji *Prescrire* wskazano, iż rytuksymab nie wpływa istotnie na przeżycie całkowite oraz jakość życia. Poprawia przeżycie wolne od progresji choroby, ale powoduje istotnie więcej działań niepożądanych, dlatego powinien być stosowany tylko w ramach badań klinicznych. Należy jednak podkreślić, że w przypadku większości pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii, po terapii indukcyjnej występuje co najmniej kilkuletni okres remisji choroby, a rytuksymab w terapii podtrzymującej ma za zadanie wydłużenie tego okresu. Zgony w tej grupie obserwuje się u stosunkowo niskiego odsetka chorych (w badaniu PRIMA około 5% pacjentów zmarło w okresie obserwacji i mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup).

Pozostałe rekomendacje są pozytywne i spójne. We wszystkich z nich zaleca się podanie terapii podtrzymującej rytuksymabem u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. Poza obserwacją brak innych alternatywnych opcji terapeutycznych, standardowo stosowanych w ocenianym wskazaniu. W zaleceniach Polskiej Unii Onkologii wskazano, iż leczenie podtrzymujące rytuksymabem (w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 2 miesiące przez 2 lata leczenia) w pierwszej linii leczenia znacząco wydłuża czas trwania remisji i nie wymieniono innej, niż rytuksymab, opcji terapeutycznej rekomendowanej do stosowania u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na terapię indukcyjną I linii.

Poniżej (rozdział 6.2, 6.3) przedstawiono opis poszczególnych rekomendacji polskich oraz zagranicznych w ocenianym wskazaniu.

## 6.2. Aktualnie obowiązujące rekomendacje i postępowanie kliniczne w Polsce

Zgodnie z rekomendacjami Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2011 roku u chorych z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym w dobrym stanie biologicznym i rokujących wieloletnie przeżycie należy rozważyć możliwości uzyskania całkowitej remisji, a następnie leczenia konsolidującego i/lub podtrzymującego jako próby osiągnięcia długotrwałej remisji, a nawet hipotetycznego wyleczenia. Leczenie przeciwnowotworowe należy podejmować w następujących sytuacjach:

- obecność objawów lub oznak postępującej choroby bądź ryzyko jej powikłań;
- możliwość uzyskania długotrwałej remisji;
- dostępność badania klinicznego, do którego kwalifikuje się chory. [22]

W innych sytuacjach można poddać pacjenta obserwacji ambulatoryjnej (badania kontrolne co 3-6 miesięcy). Podejście to jest ostatnio kwestionowane w związku z wynikiem dużego badania randomizowanego, które wykazało znaczne wydłużenie czasu wolnego od leczenia u chorych, którzy otrzymali rytuksymab (indukcja + leczenie podtrzymujące) w porównaniu z pacjentami niepoddanymi leczeniu. [22]

Leczenie podtrzymujące rytuksymabem (w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 2 miesiące przez 2 lata leczenia) znacząco wydłuża czas trwania remisji, zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i w chorobie nawrotowej, oraz czas przeżycia całkowitego w przypadkach uzyskania drugiej lub kolejnej remisji choroby, niezależnie od wcześniejszego zastosowania rytuksymabu w leczeniu reindukcyjnym. [22]

W rekomendacjach PUO nie wskazano innej, niż rytuksymab, opcji terapeutycznej rekomendowanej do stosowania u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na terapię indukcyjną I linii.

## 6.3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne zagraniczne

Zgodnie z wytycznymi *European Society for Medical Oncology* (ESMO) z 2011 roku w leczeniu podtrzymującym / konsolidacyjnym:

- rytuksymab w terapii podtrzymującej podawany przez 2 lata wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby (75% vs 58% po 3 latach;  $p < 0,0001$ ) [poziom rekomendacji I, B],
- starsze badania wskazują na potencjalny zysk ze stosowania interferonu-alfa w terapii podtrzymującej (korzystny stosunek korzyści do kosztów),



- terapia konsolidacyjna radioimmunoterapią przedłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby po chemioterapii, jednak jej wpływ na przeżycie bez progresji choroby po leczeniu schematami zawierającymi rytuksymab nie został udowodniony,
- mieloablacyjna radiochemioterapia, a następnie przeszczep autologiczny komórek macierzystych przedłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby, ale nie przeżycie całkowite, dlatego nie stanowi standardu postępowania stosowanego poza badaniami klinicznymi. [7]

W rekomendacjach *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) wydanych w 2012 roku również wskazuje się, iż:

- rytuksymab w terapii podtrzymującej po skutecznej terapii indukcyjnej przedłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby i jest rekomendowany u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie I linii z zastosowaniem schematu chemioterapii zawierającego rytuksymab (18),
- brak wystarczających dowodów na skuteczność radioimmunoterapii odnośnie poprawy całkowitego przeżycia, by móc rekomendować rutynowe stosowanie tej terapii po leczeniu indukcyjnym zawierającym rytuksymab. [14, 15]

Amerykańskie wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2013 roku wskazują natomiast, że w odniesieniu do I linii terapii konsolidacyjnej lub przedłużonego leczenia można podać:

- chemioterapię, następnie radioimmunoterapię (kategoria 1 wytycznych) (pełny wpływ terapii indukcyjnej zawierającej rytuksymab na wyniki radioimmunoterapii w konsolidacji nie jest znany),
- rytuksymab w terapii podtrzymującej 375 mg/m<sup>2</sup> co 8 tygodni do 2 lat u pacjentów z dużym obciążeniem chorobą (kategoria 1),
- u pacjentów z miejscowymi dużymi zmianami węzłowymi lub chorobą objawową należy rozważyć IFRT 4-30 Gy +/- dodatkową terapię systemową. [17]

W wytycznych kanadyjskich *Alberta Health Services* również z 2013 roku rytuksymab w terapii podtrzymującej rekomendowany jest u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w 1, 2, 3a stopniu zaawansowania, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną I linii. Zgodnie z przedstawionym w rekomendacjach algorytmem leczenia chłoniaka grudkowego w tej grupie chorych w leczeniu indukcyjnym należy podawać schemat bendamustyna-rytuksymab lub R-CVP, następnie w przypadku uzyskania częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie rytuksymab w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> co 3 miesiące do 2 lat (8 cykli). [2]



W innych kanadyjskich zaleceniach, opracowanych przez *Cancer Care Ontario* (CCO) i opublikowanych w 2007 roku wskazano, że u pacjentów z chłoniakiem grudkowym lub innym indolentnym chłoniakiem B-komórkowym, którzy odpowiedzieli na chemioterapię i/lub rytuksymab, po leczeniu indukcyjnym powinno stosować się terapię podtrzymującą rytuksymabem. Rekomendacja ta została wydana przed opublikowaniem wyników badania PRIMA i jest oparta na wynikach badań klinicznych, które zostały wykluczone z Analizy Klinicznej ze względu na ocenę rytuksymabu w schemacie innym niż ten określony w ChPL produktu MabThera® w odniesieniu do leczenia podtrzymującego po I linii terapii indukcyjnej. [16, 5]

W negatywnej australijskiej rekomendacji *Cancer Council Australia* (CCA) oraz *Australian Cancer Network* (ACN) wydanej w 2005 roku, czyli w okresie, kiedy nie były dostępne wyniki badania PRIMA nie rekomendowano rytuksymabu do rutynowego stosowania w terapii podtrzymującej. Oceniono, iż konieczna jest ocena wyników trwających badań klinicznych. Odnośnie do terapii podtrzymującej wskazano, iż podanie interferonu-alfa po chemioterapii opartej na antracyklinach (np. schemat CHOP) może zostać rozważone indywidualnie, tylko u niektórych pacjentów. [3]

W drugiej z negatywnych rekomendacji, francuskiej rekomendacji wydanej przez *Prescrire*, oceniono, iż rytuksymab nie jest lepszy od dokładnej obserwacji. Lek nie wpływa istotnie na przeżycie całkowite i jakość życia. Poprawia przeżycie wolne od progresji choroby, ale powoduje istotnie więcej działań niepożądanych i powinien być stosowany tylko w ramach badań klinicznych. [26]

## 7. Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie do stosowania rytuksymabu

W ramach niniejszej analizy poszukiwano rekomendacji oraz decyzji finansowych dotyczących stosowania rytuksymabu (MabThera®) w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego u pacjentów z grudkowym chłoniakiem nieziarniczym, wydanych przez następujące instytucje i agencje HTA:

- AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych (Polska),
- NICE - *National Institute for Health and Clinical Excellence* (Wielka Brytania),
- SMC - *Scottish Medicines Consortium; NHS Scotland* (Szkocja),
- CADTH - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Kanada),
- PBAC - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Australian Government – Department of Health and Ageing* (Australia),
- HAS - *Haute Autorite de Sante* (Francja).

W tabeli poniżej (Tabela 16) przedstawiono wyniki wyszukiwania rekomendacji i decyzji finansowych. Spośród wybranych instytucji NICE, SMC, CADTH oraz HAS wydały rekomendacje odnośnie do stosowania rytuksymabu w terapii podtrzymującej u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Wszystkie z wydanych rekomendacji są pozytywne. NICE i SMC ograniczyło rekomendację do grupy pacjentów, którzy w terapii indukcyjnej leczeni byli schematem zawierającym rytuksymab. Schematy zawierające rytuksymab są jednak rekomendowane i najczęściej stosowane u chorych wcześniej nieleczonych, dlatego pozytywna rekomendacja dla rytuksymabu w terapii podtrzymującej dotyczy większości pacjentów po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne. W przypadku pozostałych instytucji, polskiej AOTM oraz australijskiej PBAC, nie odnaleziono odpowiednich rekomendacji lub decyzji finansowych. Do tej pory rytuksymab (MabThera®) oceniany był przez AOTM we wszystkich wskazaniach do stosowania, które obejmuje obowiązujący program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych” (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.). Zgodnie z tym stanowiskiem Rada nie procedowała nad oceną Mabthera® we wskazaniu leczenie podtrzymujące po I linii terapii indukcyjnej, gdyż Program nie obejmował tego wskazania. [31] W odniesieniu do leczenia nieziarniczego chłoniaka grudkowego, AOTM ocenił do tej pory, obok rytuksymabu, także ibrytumomab tiuksetan, bendamustynę oraz doksorubicynę liposomalną,

ale żadna z tych ocen nie dotyczyła ocenianego w niniejszej analizie wskazania (terapia podtrzymująca po I linii terapii indukcyjnej).

Tabela 16. Rekomendacja i decyzje finansowe wybranych instytucji oraz agencji HTA odnośnie do stosowania rytuksymabu w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego

Agencja / Instytucja	Rekomendacja	Rok wydania rekomendacji	Stanowisko
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych (Polska)	brak	-	-
NICE – <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (Wielka Brytania) [19]	pozytywna z ograniczeniami	2011	Terapia podtrzymująca rytuksymabem jest rekomendowana jako opcja w leczeniu pacjentów z niezłazniczym chłoniakiem grudkowym, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną I linii rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią
SMC - <i>Scottish Medicines Consortium; NHS Scotland</i> (Szkocja) [30]	pozytywna z ograniczeniami	2011	Terapia podtrzymująca rytuksymabem jest wskazana w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną (ograniczenie: chorzy, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną rytuksymab + chemioterapia)
CADTH - <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (Kanada) [18]	pozytywna	2010	Terapia podtrzymująca rytuksymabem stosowana po różnych schematach leczenia indukcyjnego przedłuża okres remisji choroby i poprawia całkowite przeżycie u chorych z FL. Zaobserwowano istotny wzrost ryzyka występowania infekcji w tej grupie.
PBAC - <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Australian Government – Department of Health and Ageing</i> (Australia)	brak	-	-
HAS - <i>Haute Autorite de Sante</i> (Francja) [11]	pozytywna	2012	<i>The Transparency Committee</i> rekomenduje stosowanie rytuksymabu w terapii podtrzymującej u wcześniej nieleczonych pacjentów z FL.

## 8. Wybór komparatorów dla ocenianej technologii wraz z uzasadnieniem

Zgodnie z Wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię). Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami: najczęściej stosowaną, najtańszą, najskuteczniejszą oraz zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Wybrane komparatory mają odpowiadać warunkom polskim [1].

Dodatkowo zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. w ramach analizy należy porównać ocenianą interwencję z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku) [29].

Obecną praktyką kliniczną w Polsce po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie u pacjentów z niezłazniczym chłoniakiem grudkowym poddanych terapii indukcyjnej I linii jest obserwacja. W ocenianym wskazaniu u części pacjentów podaje się także rytuksymab, jednak jest on stosowany wyłącznie w ramach badań klinicznych lub darowizn. W odnalezionych wytycznych postępowania i rekomendacjach wskazuje się najczęściej na rytuksymab jako odpowiednią opcję terapeutyczną w leczeniu podtrzymującym u chorych z odpowiedzią na leczenie indukcyjne I linii. Brak innych alternatywnych, poza obserwacją kliniczną, opcji terapeutycznych, które byłyby standardowo stosowane w ocenianym wskazaniu.

W obecnej chwili brak, innych niż obserwacja kliniczna, opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Obserwacja kliniczna jest dlatego jedyną refundowaną technologią opcjonalną, z którą można porównać produkt leczniczy MabThera®.

Uwzględniając aktualną praktykę kliniczną w Polsce oraz biorąc pod uwagę najskuteczniejszy, finansowany ze środków publicznych, sposób postępowania w Polsce, oceniano, iż komparatorem dla rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym po I linii terapii indukcyjnej dorosłych pacjentów z grudkowym chłoniakiem niezłazniczym powinna być obserwacja kliniczna.



## 9. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 2.1; Warszawa, kwiecień 2009; <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13>
2. Alberta Health Services. Lymphoma. Clinical Practice Guideline Lyhe-002 version 8, April 2013.
3. Australian Cancer Network Diagnosis and Management of Lymphoma Guidelines Working Party. Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney 2005
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera® - [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf)
5. Cheung MC, Haynes AE, Meyer RM et al. Rituximab in lymphoma: a systematic review and consensus practice guideline from Cancer Care Ontario. *Cancer Treat Rev.* 2007 Apr;33(2):161-76.
6. Deptała A. Jak leczyć chorego z rozpoznany de novo chłoniakiem grudkowym? *Hematologia* 2010; 1, nr 4: 320–329
7. Dreyling M, Ghelmini M, Marcus R et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi59–vi63, 2011
8. FDA. Overview. Rituxan - <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=RITUXAN&CFID=11422133&CFTOKEN=55f8c6f9f66a686d-f691888b-d314-d774-3fb7b6d16089176c>
9. Gajewski P. (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.*
10. Gałązka K, Szpor J, Maryniak R, et al. Incidence of lymphomas in Poland. *The National Register Data for 2006. Pol J Pathol* 2007, 58, 3, 199–206
11. HAS. Transparency Committee. MABTHERA 100 mg, concentrate for solution for infusion B/2 (CIP code: 560 600-3) MABTHERA 500 mg, concentrate for solution for infusion B/1 (CIP code: 560 602-6). *Opinia*, 18 lipiec 2012 r.
12. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008 - <http://globocan.iarc.fr/>
13. Klasyfikacja ICD-10 - [http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?\\_mod=hcdmod&\\_op=listall&id=70](http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70)
14. McNamara C, Davies J, Dyer M et al. BCSH. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. [www.bcsghguidelines.com](http://www.bcsghguidelines.com)
15. McNamara C, Davies J, Dyer M et al. BCSH. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. *British Journal of Haematology* (2012) 156:4 (446-467)
16. Members of the Hematology Disease Site Group. Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2012 Jun 12 [To be updated]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 6-8 Version 2.2005 To Be Updated.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2013 NCCN.org - [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf)
18. Ndegwa S, Spry C. Rituximab for non-hodgkin's lymphoma: a review of the clinical and cost-effectiveness and guidelines. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*; 11 styczeń 2010 r. (NO: 2).
19. NICE technology appraisal guidance 226. Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. NICE (czerwiec 2011).
20. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. -

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32537>

21. Polska Unia Onkologii; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok - <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> - rozdział: Jędrzejczak WW. Omówienie klasyfikacji WHO nowotworów układów krwiotwórczego i limfoidalnego.
22. Polska Unia Onkologii; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok - <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> - rozdział: Walewski J. Pozostałe chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
26. Prescrire International. Rituximab maintenance therapy for follicular lymphoma: no better than watchful waiting. *Prescrire Int.* 2012 Mar;21(125):62.
  27. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii - <http://epid.col.waw.pl/krn/>
  28. Rekomendacja Prezesa AOTM – Zevalin® - [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-40-2011-Zevalin/RP\\_30\\_2011\\_Zevalin.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-40-2011-Zevalin/RP_30_2011_Zevalin.pdf)
  29. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388); <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>
  30. Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. rituximab, 100mg in 10mL, 500mg in 50mL, concentrate for solution for infusion (MabThera®) SMC No. (675/11); 14 styczeń 2011.
  31. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2012 z dnia 27 lutego 2012 w zakresie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”
  32. 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.)

## 10. Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania rytuksymab vs obserwacja.....	17
Tabela 2. Wyniki ekonomiczne w dożywotnim horyzoncie czasowym - Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	20
Tabela 3. Wyniki ekonomiczne w dożywotnim horyzoncie czasowym - Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] ...	21
Tabela 4. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	23
Tabela 5. Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego – Rytuksymab vs Obserwacja [REDACTED] .....	23
Tabela 6. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania C82 - chłoniak niezłośliwy guzkowy (grudkowy) [13].....	29
Tabela 7. Zaawansowanie kliniczne chłoniaków niezłośliwych według klasyfikacji z Ann Arbor [9] .....	30
Tabela 8. Liczba zachorowań i zgonów z powodu FL (kod C82 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [27].....	32
Tabela 9. Liczba zachorowań z powodu FL (kod C82 wg ICD-10) w 2010 r. w Polsce w podziale na grupy wiekowe [27] .....	33
Tabela 10. Liczba nowych zachorowań na niezłośliwego chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999-2010 oraz prognoza na lata 2011-2016.....	34
Tabela 11. Międzynarodowe wskaźniki rokownicze chłoniaka grudkowego FLIPI oraz FLIPI2 [6, 22] .....	36
Tabela 12. Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83) – obecny zakres programu ...	39
Tabela 13. Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83) – proponowany zakres programu .....	40
Tabela 14. Zestawienie charakterystyki produktu leczniczego MabThera® [4].....	42
Tabela 15. Rekomendacje i wytyczne kliniczne odnośnie do stosowania rytuksymabu w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego.....	46
Tabela 16. Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji oraz agencji HTA odnośnie do stosowania rytuksymabu w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego.....	51