



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Obsługi Rady Przejrzystości**

**Rytuksymab,**  
**w rozpoznaniach zakwalifikowanych**  
**do kodów ICD-10: C81.1, C81.7 oraz C81.9**  
Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki  
zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-21/2014

Warszawa, czerwiec 2014 r.

Zastosowane skróty:

**ABMT** – Autologiczny przeszczep szpiku kostnego  
**ABVD** – schemat chemioterapeutyczny: adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna  
**ABVE-PC** – adriamycyna, bleomycyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon, cyklofosfamid  
**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych  
**ASCT** – ang. autologous stem cell transplantation - przeszczep komórek krwiotwórczych  
**AUC** - z ang. area under the curve – stopień koncentracji leku w osoczu  
**AVPC** – adriamycyna, winblastyna, prednizon, cyklofosfamid  
**ATC** - ang. Anatomical Therapeutic Chemical Classification System – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej  
**BEACOPP** – schemat chemioterapii: bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon  
**CAS** - oznaczenie numeryczne przypisane substancji chemicznej przez amerykańską organizację Chemical Abstracts Service  
choroba masywna – oznaczona za pomocą wskaźnika MTD (maksymalnej średnicy przekłatkowej), masa guza znajdującego się w śródpierści zajmuje 1/3 miejsca lub ma powyżej 10 cm  
**cGy** – centygrej - jednostka dawki pochłoniętej w układzie SI (1 cGy = 0,01 Gy)  
**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
**COPP** – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, prokarbazyna  
**CR** – odsetek odpowiedzi całkowitej  
**CT** – tomografia komputerowa  
**DLBCL** - chłoniak rozlany z dużych komórek B  
**DHAP** – fosfodihydroksyaceton, fosforan dihydroksyacetonu;  
**DICEP** – zwiększona dawka cyklofosfamidu, etopozynu, cisplatyny  
**DFS** – ang. disease free-survival, przeżycie bezobjawowe  
**FDA** - ang. Food and Drug Administration - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków  
**FDG-PET** – pozytonowa emisyjna tomografia z użyciem fludeoksyglukozy  
**GCDR** – schemat chemioterapii: gemcytabina, karboplatyna, deksametazon, rytuksymab  
**G-CFS** - czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów  
**GDP** – gemcytabina, deksametazon, cisplatyna  
**Gy** – grej - jednostka dawki pochłoniętej w układzie SI (1 Gy = 1 m<sup>2</sup>•s<sup>-2</sup> lub 1 Gy = 1 J/kg)  
**HL** – chłoniak Hodgkina  
**HRS** - komórki Hodgkina i Reed-Stenberga  
**ICE** – ifosfamid, karboplatyna, etopozyd  
**IFRT** – radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych  
**IGEV** – ifosfamid, gemcytabina, winorelbina  
**IPS** – (ang. International Prognostic Score) międzynarodowy wskaźnik prognostyczny  
**i.v.** – ang. intravenous – dożylnie  
**LDCHL** – chłoniak Hodgkina z zanikiem limfocytów  
**LRCHL** – chłoniak Hodgkina postać mieszana  
**LRCHL** – chłoniak Hodgkina bogaty w limfocyty  
**MCL** – (ang. mantle cell lymphoma) chłoniak z komórek płaszczka  
**MOPP** - chlormetyna, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon  
**MTD** – maksymalna tolerowana dawka  
**MZ** – Ministerstwo Zdrowia  
**n/d** – nie dotyczy  
**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia  
**NHL** – ang. Non-Hodgkin's Lymphoma, chłoniak nie-Hodgkina, chłoniak nieziarniczny  
**NICE** – ang. National Institute for Health and Clinical Excellence  
**NLPHL** - ang. Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma  
**NSCHL** – stwardnienie guzkowe  
**OEPA** – winkrystyna, etopozyd, prednizon, adriamycyna  
**OR** – ang. odds ratio – iloraz szans  
**ORR** – całkowity odsetek odpowiedzi - procentowy udział pacjentów , którzy odpowiedzieli na leczenie  
**OS** – czas przeżycia całkowitego  
**PBL** - przewlekła białaczka limfocytowa  
**PET** – pozytonowa tomografia emisyjna  
**PFS** - z ang. progression-free survival – przeżywalność wolna od progresji choroby  
**PR** – odpowiedź częściowa  
**RCT** – ang. randomized controlled trial – badanie randomizowane  
**RD** – ang. risk difference – różnica ryzyka  
**RP** – Rada Przejrzystości

**RR** – ang. relative risk, risk ratio – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RT** – radioterapia

**SCT** – przeszczep komórek macierzystych

**Stanford V** – doksorubicyna, winblastyna, mechloretamina, etopozyd, winkrystyna, bleomycyna, prednizon

**STNI** – subtotalne napromienianie układu chłonnego

**Technologia** – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa** – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

**VAMP** – wiblastyna, adriamycyna, metotreksat, prednizon

**WHO** – ang. World Health Organization

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej



## Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku .....	7
2. Problem decyzyjny .....	8
2.1. Problem zdrowotny .....	8
2.1.1. Opis świadczeń alternatywnych .....	12
2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory .....	18
2.2.1. Interwencje .....	18
2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne .....	18
2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane .....	20
2.2.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek .....	21
2.2.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	21
2.2.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną .....	21
3. Opinie ekspertów .....	22
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne .....	23
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	23
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	30
4.3. Podsumowanie rekomendacji .....	30
5. Analiza kliniczna .....	31
5.1. Metodologia analizy klinicznej .....	31
5.2. Wyniki analizy klinicznej .....	31
5.2.1. Informacje z raportu AOTM-OT-0431-19/2011 .....	35
5.2.1.1. Podsumowanie z raportu AOTM-OT-0431-19/2011 .....	38
5.3. Bezpieczeństwo .....	38
5.3.1. Informacje z raportu AOTM-OT-0431-19/2011 .....	39
5.3.2. Informacje na podstawie ChPL produktu leczniczego MabThera .....	41
5.3.3. Dodatkowe komunikaty na temat bezpieczeństwa .....	51
5.4. Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa .....	53
5.4.1. Podsumowanie z raportu AOTM-OT-0431-19/2011 .....	55
6. Analiza ekonomiczna .....	56
6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	56
6.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej .....	56
6.3. Wyniki analizy ekonomicznej .....	57
6.4. Podsumowanie analizy ekonomicznej .....	58
7. Analiza wpływu na budżet .....	59
7.1. Aktualny stan finansowania .....	59
7.2. Liczebność populacji .....	60
7.3. Zestawienie rocznych kosztów wnioskowanej technologii .....	60
7.4. Oszacowanie wielkości kosztów .....	60
7.5. Ograniczenie i wnioski .....	61
8. Podsumowanie .....	61

8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	61
9. Piśmiennictwo .....	66
9.1. Strategia wyszukiwania informacji.....	70
9.2. Diagram selekcji badań.....	73

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

07-05-2014

MZ-PLA-460-19199-114/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie rytuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

- C81.1 - stwardnienie guzkowe
- C81.7 - inna choroba Hodgkina
- C81.9 - choroba Hodgkina nieokreślona

w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia

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

Wnioskowana technologia medyczna:

Rytuksymab

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

- C81.1 - stwardnienie guzkowe
- C81.7 - inna choroba Hodgkina
- C81.9 - choroba Hodgkina nieokreślona

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Roche Registration Limited,  
40 Broadwater Road, Welwyn Garden City,  
Hertfordshire, AL7 3AY, Wielka Brytania

## 2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania rytuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81.1 - stwardnienie guzkowe, C81.7 - inna choroba Hodgkina, C81.9 - choroba Hodgkina nieokreślona. Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Zlecenie z dnia 7 maja 2014 roku zostało przekazane pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLA-460-19199-114/DJ/14. Do zlecenia dołączono załącznik, stanowiący opinię Pana Prof. Jędrzejczaka (konsultanta krajowego w dziedzinie hematologii), w której wskazuje się na zasadność stosowania rytuksymabu w ramach kodu ICD 10: C81.0, przy czym Zlecenie MZ dotyczy rozpoznań zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81.1 C81.7 oraz C81.9.

W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań rytuksymabu i liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach. W dniu 9.06.2013 r. otrzymano odpowiedź od NFZ (pismo znak: NFZ/CF/DGL.2014/073/0196/w/16918/GRK).

Ponadto, mając na uwadze fakt, iż stosowanie ocenianej technologii medycznej (rytuksymab, produkt leczniczy MabThera) w ramach programu chemioterapii niestandardowej we wskazaniu ujmującym przedmiotowe rozpoznania (C81 – choroba Hodgkina) było już przedmiotem obrad Rady Przejrzystości i przygotowano już wcześniej raport w sprawie oceny tego świadczenia opieki zdrowotnej, w niniejszym raporcie dokonano aktualizacji wcześniej wykonywanych ocen.

Niniejszy dokument powinien być zatem czytany jednocześnie z raportem:

- AOTM-OT-0431-19/2011, Leczenie choroby Hodgkina przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, Warszawa, maj 2012.

### 2.1. Problem zdrowotny

**Nowotwory złośliwe uznane lub podejrzane, jako pierwotne tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych, choroba Hodgkina (ICD10: C81)**

ICD-10: C81 Choroba Hodgkina (wraz z rozszerzeniami: C81.0 – przewaga limfocytów; **C81.1 – stwardnienie guzkowe**; C81.2 – mieszanokomórkowa; C81.3 – zmniejszenie limfocytów; **C81.7 – inna choroba Hodgkina**; **C81.9 – choroba Hodgkina nieokreślona**).

Od kilku lat obowiązuje nowe podejście do klasyfikacji chłoniaka Hodgkina. Anglojęzyczne klasyfikacje histopatologiczne nie używają obecnie określenia lymphogranulomatosis, a wyłącznie Hodgkin lymphoma (HL). Obecnie najczęściej stosuje się klasyfikację WHO/REAL (World Health Organization/Revised European-American Lymphoma) wprowadzoną w 1999 roku. Choroba ta została podzielona na dwie podjednostki kliniczne: postać guzkową z przewagą limfocytów i postać klasyczną, obejmującą typ włóknienia guzkowy, mieszanokomórkowy, z dużą ilością limfocytów bądź ich zanikiem. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 1. Klasyfikacja histopatologiczna choroby Hodgkina (zgodnie z WHO/REAL)**

HL klasyczny (ang. <i>classical HL – cHL</i> )	HL nieklasyczny (guzkowy LPHL, NLPHL)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stwardnienie guzkowe (ang. <i>nodular sclerosis classical HL - NSCHL</i>)</li> <li>- Postać mieszana (ang. <i>mixed cellularity classical HL - MCCHL</i>)</li> <li>- Z zanikiem limfocytów (ang. <i>lymphocytic depletion classical HL - LDCHL</i>)</li> <li>- Bogaty w limfocyty (ang. <i>lymphocyte-rich classical HL - LRCHL</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Guzkowy z przewagą limfocytów (ang. <i>nodular lymphocyte predominant HL - nLPHL</i>) lub z przewagą limfocytów (<i>LPHL</i>)</li> </ul>

W publikacjach występuje duża różnorodność nazewnictwa odnoszącego się do klasyfikacji chłoniaków Hodgkina; na potrzeby niniejszego raportu przyjęto następujące oznaczenia:

- cHL – klasyczny chłoniak Hodgkina
- NSCHL – stwardnienie guzkowe



- LRCHL – postać mieszana
- LDCHL – z zanikiem limfocytów
- LRCHL – bogaty w limfocyty
- LPHL - z przewagą limfocytów, guzkowy z przewagą limfocytów

Chłoniak Hodgkina guzkowy z przewagą limfocytów (LPHL - lymphocyte predominance)

Występuje rzadko – około 5%. Klinicznie zwykle w postaci zlokalizowanej. Przebieg jest powolny, wznowy choroby późne. Uzyskuje się 90% 15-letnich przeżyć. Obecnie uważa się, że jest to jednostka chorobowa bliższa chłoniakom grudkowym niż klasycznej ziarnicy złośliwej. Komórki nowotworowe tego typu chłoniaka różnią się od typowych komórek nowotworowych i wykazują obecność innych antygenów.

Klasyczny chłoniak Hodgkina (classical Hodgkin lymphoma):

- Chłoniak Hodgkina, typ włóknienia guzkowego (NS, nodular sclerosis) – najczęstsza postać ziarnicy. Występuje u 75% chorych, głównie u młodych dorosłych, częściej u kobiet. Zwykle choroba zlokalizowana jest powyżej przepony. Wyróżnia się dwa podtypy (NS-I i NS-II), z czego drugi typ wykazuje gorsze rokowania.
- Chłoniak Hodgkina, typ mieszanokomórkowy (MC, mixed cellularity) – drugi, co do częstości występowania. Często zajmuje węzły chłonne jamy brzusznej i śledzionę, w większości przypadków w stopniu zaawansowanym z obecnością objawów ogólnych.
- Chłoniak Hodgkina, z dużą ilością limfocytów (lymphocyte rich) – rzadko występująca postać, głównie u młodych mężczyzn, zlokalizowany w węzłach chłonnych szyi, niedający objawów ogólnych. Może ulegać progresji do postaci MC i LD.
- Chłoniak Hodgkina z zanikiem limfocytów (LD, lymphocyte depletion) – obecnie bardzo rzadko rozpoznawana postać ziarnicy, występująca przede wszystkim u starszych mężczyzn, w postaci klinicznie zaawansowanej, z objawami ogólnymi, agresywnym przebiegiem i złą prognozą (Szczeklik 2013).

## Epidemiologia

Choroba Hodgkina jest stosunkowo rzadkim schorzeniem onkologicznym. Szacuje się, że na świecie rocznie występuje około 70000 zachorowań. Chłoniak Hodgkina występuje z częstością około 1/10<sup>5</sup> w większości populacji świata. Wyjątkiem są kraje leżące u wschodnich wybrzeży Morza Śródziemnego i w Azji Mniejszej (ponad 3/10<sup>5</sup>). Drugim obszarem podwyższonego ryzyka zachorowania są rozwinięte kraje Europy Zachodniej, szczególnie skandynawskie oraz Ameryka Północna, gdzie zachorowalność wynosi 2.5/10<sup>5</sup>. Choroba Hodgkina występuje nieco częściej wśród mężczyzn - w zależności od regionu wskaźnik mężczyźni/kobiety wynosi 1.5-2 (Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/chloniak-hodgkina-c81/>, data dostępu 09.06.2014r.).

## Obraz kliniczny

Ziarnica złośliwa jest chorobą nowotworową węzłów chłonnych. U ponad 80% pacjentów umiejscawia się powyżej przepony. Objawy ogólne występują u około 30% chorych. Mogą to być: gorączka (powyżej 38°C), nocne poty oraz ubytek masy ciała.

Ziarnica złośliwa zlokalizowana pozawęzłowo występuje rzadko, bowiem u 10% chorych. Może ona być efektem zajęcia narządu przez ciągłość bądź rozsiewu droga krwi. Najczęstsze lokalizacje pozawęzłowe to: śledziona, płuca, wątroba, szpik kostny.

U dzieci w początkowym okresie HL przebiega zwykle skąpoobjawowo. Czas trwania symptomów może być różny i wynosić nawet kilka miesięcy. W większości przypadków jedynym objawem jest wolno narastające jednostronne lub obustronne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych. Rzadziej zajęte są węzły chłonne pachowe i pachwinowe. Dołączające się zakażenia górnych dróg oddechowych mogą powodować zwiększenie rozmiarów badanych wcześniej węzłów chłonnych szyjnych oraz powiększenie kolejnych. Po zastosowaniu antybiotyków węzły chłonne mogą przejściowo się zmniejszyć, co może się przyczynić do opóźnienia rozpoznania HL. W wywiadzie należy uwzględnić czas trwania powiększenia węzłów chłonnych oraz obecność innych objawów, takich jak: kaszel, męczliwość, duszność, nawracające zakażenia dróg oddechowych, bóle brzucha, wysypki skórne, a także zastosowane dotychczas leczenie i jego efekty. Należy również ustalić, czy występują objawy ogólne, takie jak: gorączka powyżej 38°C, zlewne poty nocne, ubytek masy ciała większy niż 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy, a także świąd skóry (u dzieci z HL występuje wyjątkowo).

Najczęstszym objawem klinicznym jest niesymetryczne powiększenie obwodowych węzłów chłonnych szyjnych oraz nadobojczykowych (60–80%). We wczesnym okresie choroby zajęte węzły chłonne szyjne mogą się nie różnić od węzłów powiększonych z powodu ostrych lub przewlekłych zakażeń w jamie ustnej i gardle. Rzadziej stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych pachowych (10%) i pachwinowych (10–15%). Węzły chłonne są elastyczne, niebolesne, zrastają się w pakiety, nie naciekają skóry, nie towarzyszą im owrzodzenia i przetoki. Rozrost nowotworowy często (60%) obejmuje także węzły chłonne śródpiersia i/lub wnęk płuc, rzadziej — jamy brzusznej. Powiększona może być także wątroba i/lub śledziona. Mały lub umiarkowanych rozmiarów guz śródpiersia może nie dawać żadnych objawów klinicznych lub objawiać się jedynie kaszlem. Natomiast duże zmiany w śródpiersiu mogą powodować objawy uciskowe (kaszel, duszność), a w skrajnych przypadkach występuje zespół żyły głównej górnej (ok. 2%), który przejawia się dusznością, sinicą, kaszlem, poszerzeniem żył szyi oraz górnej części klatki piersiowej i stanowi zagrożenie życia. Innym stanem nagłym jest nadtwardówkowy ucisk guza kanału kręgowego (< 1%), któremu towarzyszą ból, zwiększenie lub zmniejszenie napięcia mięśni i zaburzenia czucia.

U pacjentów z HL objawy hematologiczne nie są charakterystyczne. Niedokrwistość, najczęściej niedobarwliwą, w różnym stopniu nasilenia stwierdza się u 1–25% chorych. Sporadycznie występują niedokrwistość autoimmunizacyjna z dodatnim testem Coombsa i idiopatyczna małopłytkowość. Liczba krwinek białych najczęściej jest miernie podwyższona, u około 15% pacjentów stwierdza się eozynofilię, a limfopenia (< 1000/mm<sup>3</sup>) występuje w 20% przypadków. U większości chorych (60–80%) OB jest znacznie przyspieszone (> 50 mm po godzinie). U części dzieci z HL stwierdza się nieprawidłowe parametry układu odpornościowego, między innymi ujemne wyniki testów skórnych, podwyższoną aktywność limfocytów supresorowych i pogorszenie funkcji granulocytów.

Charakterystyczne dla choroby komórki nowotworowe R-S i H mogą wydzielać cytokiny wpływające na występowanie różnych objawów klinicznych choroby, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i zmiany w obrazie histopatologicznym zajętych tkanek. Interleukina 1 odpowiada za limfoproliferację, gorączkę, nocne poty, niedoczynność limfocytów T i włóknienie. Spadek masy ciała może być spowodowany nadmiarem czynników martwicy guza (TNF, tumor necrosis factor). Interleukina 5 powoduje eozynofilię w krwi obwodowej i nacieki z komórek kwasochłonnych w tkankach zajętych przez chorobę, a interleukina 6 — wpływa na zwiększenie liczby płytek krwi. Wydzielane w nadmiarze hematopoetyczne czynniki wzrostu powodują mieloproliferację oraz nacieki makrofagów i granulocytów (Szczeklik 2013).

## Diagnostyka

Podstawę rozpoznania stanowi ocena histopatologiczna węzła chłonnego lub innej nacieczonej tkanki. Podstawę klasyfikacji stanowią różnice w morfologii komórek nowotworowych oraz w otaczających je środowiskach. Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka Hodgkina musi być zawsze uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds. Według tej klasyfikacji stopień zaawansowania obejmuje liczbę i lokalizację zajętych węzłów chłonnych lub narządów pozalimfatycznych, oraz obecność objawów ogólnych (Szczeklik 2013).

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

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

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

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

## Leczenie

Obraz histologiczny HL jest bardzo charakterystyczny. Chłoniak Hodgkina powinien być różnicowany z chłoniakami nie-Hodgkina (NHL, non-Hodgkin lymphoma), takimi jak pierwotny chłoniak śródpiersia B-komórkowy, chłoniaki rozlane z dużych komórek B, chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (patrz rozdział Chłoniaki rozlane z dużych komórek B i Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK).

Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby, z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia. U młodych mężczyzn przed rozpoczęciem chemioterapii należy rozważyć zamrożenie nasienia.

Ziarnica złośliwa jest rozrostem o dużej chemio- i promieniowrażliwości.

Planując terapię należy brać pod uwagę czynniki pogarszające rokowanie. Czynniki te zostały opracowane według Międzynarodowego Wskaźnika Prognostycznego: stężenie albumin w surowicy < 40 g/l; stężenie hemoglobiny < 10,5 g/dl; płeć męska; wiek > 45 lat; stadium zaawansowania IV według Ann Arbor; liczba leukocytów > 15 g/l; liczba limfocytów < 0,6 g/l lub 8% w rozmazie krwi obwodowej.

Radioterapię, jako jedyną metodę leczenia stosuje się wyłącznie u chorych z postacią guzkową z przewagą limfocytów w najwcześniejszych stopniach zaawansowania. Pozostali chorzy wymagają podania chemioterapii skojarzonej z radioterapią lub bez.

We wczesnych stopniach zaawansowania u chorych z postacią klasyczną chłoniaka Hodgkina leczenie polega na 4-6 kursów chemioterapii według programu ABVD i następnie napromienieniu zajętych pierwotnie okolic węzłowych.

Zaawansowane postacie choroby leczy się 6-8 kursami ABVD i we wskazanych przypadkach, napromienieniem zajętych pierwotnie okolic, zwłaszcza, gdy masa nowotworu jest duża.

U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu można stosować intensywne programy wielolekowe o dużej toksyczności (BEACOPP) lub wykonać autologiczne przeszczepienie szpiku kostnego lub komórek macierzystych w pierwszej remisji. Schemat BEACOPP nie powinien być jednak stosowany u chorych powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną. Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową, sięgającą nawet 50% przy chemioterapii mieloablacyjnej.

W dostępnej literaturze medycznej nie odnaleziono danych objaśniających znaczenia następujących klasyfikacji: C81.7 – inna choroba Hodgkina; C81.9 – choroba Hodgkina nieokreślona. W związku z tym opis problemu zdrowotnego, została ograniczona do jednostek chorobowych o klasyfikacji C 81 wraz z następującymi rozszerzeniami: C81.0 – przewaga limfocytów; C81.1 – stwardnienie guzkowe; C81.2 – mieszanokomórkowa; C81.3 – zmniejszenie limfocytów.

Przy klasyfikowaniu pacjentów do konkretnego rozpoznania ICD10 w Polsce na uwagę zwraca fakt pewnej rozbieżności między polską edycją ICD10 (wg Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej, [http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?\\_mod=hcdmod&\\_op=listall&id=70](http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70), dostęp z 11.06.2014) a edycją WHO (<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96>, dostęp z 11.06.2014) – m.in. w edycji polskiej brak jest rozpoznania C81.4: HL bogatego w limfocyty (ang. lymphocyte-rich classical HL - LRCHL), inaczej jest też zdefiniowany kod C81.7: inna choroba Hodgkina w edycji polskiej, inny klasyczny chłoniak Hodgkina w edycji WHO. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 2. Klasyfikacja ICD10 wg edycji polskiej i WHO**

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

### 2.1.1. Opis świadczeń alternatywnych

Krajowe i światowe wytyczne postępowania terapeutycznego różnicują schematy leczenia ze względu na typ zmian nowotworowych oraz stopień jego zaawansowania.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe:

**Tabela 3. Leki refundowane w ramach chemioterapii i programów lekowych w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu C81.1 .**

Wskazania	Technologie refundowane w przedmiotowych wskazaniach w ramach katalogu chemioterapii
C81.1: stwardnienie guzkowe C81.7: inna choroba Hodgkina C81.9: choroba Hodgkina nieokreślona	Bendamustynim hydrochloridum, Bleomycin Sulphate, Carboplatinum, Chlorambucilum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Cytarabinum Depocyte, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Epirubicinum, Etoposidum, Fludarabinum, Hydrohycarbamidum, Ifosfamidum, Melphalanum, Mercaptopurynum, Methotrexatum, Plerixaforum, Thiotepum, Vinblastinum, Vincristinum, Vinorelbinum
Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych, wytycznych, publikacji naukowych stwierdza się, że obecnie opcjami alternatywnymi najczęściej stosowanymi w wskazaniu C 81 wraz z rozszerzeniami są schematy chemioterapii linii BEACOPP, ABVD, a także schematy DHAP/IGEV/ICE stosowane u tzw. populacji obciążonej (*vulnerable*). Dodatkowo wskazuje się na możliwość zastosowania substancji brentuksymab vedotin. Ponadto, w leczeniu chłoniaka Hodgkina stosuje się radioterapię miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT) jako monoterapię bądź terapię wspomagającą leczenie chemioterapeutykami. Skrótowe opisy schematów chemioterapii znajdują się w poniższej tabeli. Dane szczegółowe dotyczące stosowania substancji w obecnie zalecanych wskazaniach zostały opisane w dziale rekomendacji.

**Tabela 4. Charakterystyka komparatorów.**

Lp	BEACOPP	
1	Substancja czynna	<b>Bleomycyna</b>
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 DC
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań □
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Dawka (całkowita) zależna jest od wskazania terapeutycznego, wieku, czynności nerek i skojarzenia z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Wskutek tego mogą być podawane np. jedno lub dwa wstrzyknięcia na tydzień. Lekarz ustali dawkę bleomycyny, długość trwania leczenia oraz liczbę zabiegów leczniczych. Mogą się one różnić w zależności od pacjenta. □
	Mechanizm działania	Cytostatyk należący do grupy antybiotyków przeciwnowotworowych otrzymywany ze szczepu <i>Streptomyces verticillus</i> . Jest mieszaniną związków peptydowych. Mechanizm działania nie jest do końca poznany. Lek powoduje rozrywanie podwójnej spirali DNA. Okres półtrwania wynosi 4 h. Usuwany z organizmu głównie przez nerki.
	Pozwolenie FDA/EMA	1973 r.
2	Substancja czynna	<b>Etopozyd</b>
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 CB
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Zazwyczaj stosowana dawka etopozydu to 60-100 mg/m <sup>2</sup> pc., podawane w powolnym wlewie dożylnym (przez 30 do 60 minut) przez kolejnych 5 dni. Całkowita dawka nie może przekroczyć 400 mg/m <sup>2</sup> pc. przez cały cykl leczenia. Dawka powinna być dostosowana do odpowiedzi klinicznej i hematologicznej oraz tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta. Etopozyd hamuje czynność szpiku kostnego, z tego względu cykl leczenia nie powinien być powtarzany częściej niż w odstępach 21-dniowych. Nowy cykl leczenia nie powinien być rozpoczynany do czasu odzyskania prawidłowej czynności układu krwiotwórczego. Aby uniknąć wytrącania się osadu, stężenie etopozydu w roztworze do infuzji nie powinno być większe niż 0,25 mg/ml. □
	Mechanizm działania	Etopozyd jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny. Etopozyd wykazuje działanie cytotoksyczne hamujące topoizomazy II, enzymu rozszczepiającego dwa łańcuchy DNA podczas transkrypcji, replikacji i procesu odnowy. Etopozyd stabilizuje kompleks utworzony przez połączenie fragmentu

		białkowego enzymu z grupą 5-fosforanową rozciętego łańcucha DNA. W związku z powyższym zmniejsza możliwości naprawy podwójnego łańcucha cząstki DNA.
	Pozwolenie FDA/EMA	1983 r.
3	Substancja czynna	<b>Adriamycyna (doksorubicyna)</b>
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 DB
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań □
	Dawkowanie na podstawie ChPL	<p>Podawanie dożylnie (iv.) Całkowita dawka doksorubicyny na cykl może się różnić w zależności od wskazania oraz zastosowanego schematu leczenia (np. lek może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi). Doksorubicynę należy podawać we wlewie dożylnym w 0,9% roztworze sodu chlorek lub 5% roztworze glukozy przez okres nie krótszy niż 3 minuty i nie dłuższy niż 10 minut w celu ograniczenia ryzyka zakrzepicy lub wynaczynienia pozażylnego. Nie zaleca się podawania produktu w szybkich wstrzyknięciach dożylnych (bolus) ze względu na ryzyko wynaczynienia, do którego może dojść nawet w przypadku prawidłowego wkłucia do światła naczynia żylnego potwierdzonego aspiracją krwi.</p> <p>Schematy ze standardową dawką początkową. W przypadku stosowania doksorubicyny w monoterapii zalecana standardowa dawka początkowa w jednym cyklu u dorosłych wynosi 60-90 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Całkowita dawka początkowa w jednym cyklu może zostać podana w postaci dawki pojedynczej lub podzielonej w ciągu 3 kolejnych dni lub w 1. i 8. dniu cyklu. W przypadku prawidłowego ustępowania objawów toksycznego działania produktu (dotyczy to zwłaszcza zahamowania czynności szpiku kostnego i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej) każdy cykl leczenia należy powtarzać co 3-4 tygodnie. Wykazano, że skuteczne jest również podawanie doksorubicyny według schematu 10-20 mg/m<sup>2</sup> raz na tydzień. W przypadku stosowania doksorubicyny jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o potencjalnie podobnej toksyczności zalecana dawka w jednym cyklu wynosi od 30 do 60 mg/m<sup>2</sup>.</p>
	Mechanizm działania	Doksorubicyna jest cytotoksycznym antybiotykiem antracyklinowym izolowanym z hodowli <i>Streptomyces peuceetius</i> var. <i>caesius</i> . Uważa się, że wpływ cytotoksyczny doksorubicyny na komórki nowotworów złośliwych i jej toksyczne działanie na różne narządy są związane ze zdolnością do łączenia się z DNA w mechanizmie interkalacji. Interkalacja hamuje replikację nukleotydów i działanie polimeraz DNA i RNA. Ważnym mechanizmem działania cytotoksycznego doksorubicyny wydaje się jej interakcja z topoisomerasą II prowadząca do powstania rozszczepialnych kompleksów z DNA.
	Pozwolenie FDA/EMA	bd
4	Substancja czynna	<b>Cyklofosfamid</b>
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 AA
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
	Dawkowanie na podstawie ChPL	<p>Cyklofosfamid powinien być podawany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu tego produktu.</p> <p>• Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynnik stymulujący erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki.</p> <p>W przypadku podawania w bezpośrednim wstrzyknięciu, cyklofosfamid do podawania pozajelitowego należy rozpuścić w soli fizjologicznej (0,9% sodu chlorek). Cyklofosfamid rozpuszczony w wodzie jest hipotoniczny i nie powinien być bezpośrednio wstrzykiwany W celu przygotowania wlewu, cyklofosfamid należy rozpuścić w jałowej wodzie i podawać dożylnie. Przed podaniem pozajelitowym substancja musi być całkowicie rozpuszczona.</p>
	Mechanizm działania	Jest to produkt cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny in vitro i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego. □
	Pozwolenie FDA/EMA	1959 r.
5	Substancja czynna	<b>Winkrystyna</b>

	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 CA
	Postać farmaceutyczna	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Rozpuszczalnik dodaje się do fiołki zawierającej substancję czynną w postaci proszku. Tak przygotowany roztwór zawiera 0,1 mg substancji czynnej w 1 ml roztworu. Następnie roztwór ten należy rozcieńczyć za pomocą roztworu chlorku sodu 0,9% i podać w postaci wlewu lub wstrzyknięcia dożylnego. 1,0 do 1,4 mg (maksymalnie 2 mg) na m <sup>2</sup> powierzchni ciała w pojedynczej dawce raz w tygodniu. Całkowita dawka winkrystyny użyta w trakcie jednego kursu leczenia nie powinna przekraczać 10 do 12 mg na m <sup>2</sup> powierzchni ciała. Powyższe dawkowanie stosuje się również w większości rodzajów skojarzonego leczenia cytostatykami. Dawkę indywidualną należy ustalić bardzo dokładnie ze względu na możliwość przedawkowania, które może nawet spowodować zgon pacjenta.
	Mechanizm działania	Winkrystyna, alkaloid pochodzenia roślinnego ( <i>Catharanthus roseus</i> ), jest cytostatykiem hamującym tworzenie się w komórce wrzeciona kariokinetycznego, co prowadzi to zatrzymania mitozy w stadium metafazy. Winkrystyna wiąże się z wewnątrzkomórkowym białkiem – tubuliną i hamuje powstawanie mikrotubuli biorących udział w procesie mitozy. W komórkach nowotworowych hamuje wybiórczo mechanizmy naprawy DNA oraz syntezę RNA (hamuje polimerazę RNA zależną od DNA).
	Pozwolenie FDA/EMA	1963
6	Substancja czynna	<b>Prokarbazyna</b>
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L 01 XB
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	Kapsułki doustne
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Doustnie zazwyczaj 100 mg/m <sup>2</sup> pc przez 2 tygodnie, co 4 tygodnie.
	Mechanizm działania	Pochodna metylohydrazyny o działaniu cytostaticznym. Powoduje degradację oraz zahamowanie syntezy DNA, RNA i białek przez tworzenie wolnych rodników. Zaburza procesy metylacji kwasów nukleinowych w transmetylacji DNA i t-RNA. Wykazuje właściwości alkilujące. Po podaniu doustnym dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Jest metabolizowana w wątrobie przez układ enzymatyczny cytochrom P450.
	Pozwolenie FDA/EMA	1969
7	Substancja czynna	<b>Prednizon</b>
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	A 07 EA
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	tabletki, czopki, roztwór do picia
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Ustala się indywidualnie. Dawkę dzienną podaje się w 4-6 równych częściach. Początkowo zwykle 20-60 mg dziennie. Następnie zmniejsza się dawkę do 5-10 mg optymalnie. W leczeniu długotrwałym 0,3-0,5 mg/kg m.c., nie dłużej jak przez 3 tygodnie. Maksymalna dawka dobową wynosi 80 mg.
	Mechanizm działania	Syntetyczna pochodna kortyzonu z grupy gl kortykosteroidów działająca przeciwzapalnie i przeciwalergicznie dłużej i silniej niż kortyzon, natomiast słabiej mineralotropowo. Działa katabolicznie, hamuje odczyny łącznotkankowe i nasila glukoneogenezę. Nieznacznie wpływa na zatrzymanie Na i wody w organizmie. Wpływa na wydalanie K. Hamuje czynność podwzgórza i przysadki. Wywiera wpływ na układ krwiotwórczy, zmniejszając liczbę granulocytów kwasochłonnych i limfocytów. Łatwo się wchłania z przewodu pokarmowego, w wątrobie szybko ulega przekształceniu do prednizolonu. Okres półtrwania wynosi ok. 60 min. Jest wydalany z moczem, ponad 20% w postaci niezmienionej.
	Pozwolenie FDA/EMA	bd
<b>Lp</b>	<b>ABVD</b>	
1	Substancja czynna	<b>Adriamycyna</b>
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	jw.
	Postać farmaceutyczna	
	Dawkowanie na podstawie ChPL	
	Mechanizm działania	
	Pozwolenie FDA/EMA	
2	Substancja czynna	<b>Bleomycyna</b>
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	jw.

	Dawka DDD	
	Postać farmaceutyczna	
	Dawkowanie na podstawie ChPL	
	Mechanizm działania	
	Pozwolenie FDA/EMA	
3	Substancja czynna	<b>Winblastyna</b>
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01 CA
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Dożylnie zazwyczaj 5-10 mg/m <sup>2</sup> pc. w rytmie co 2-4 tygodnie (stosownie do programu leczenia nowotworu). Jeśli stężenie bilirubiny wynosi 26-51 μmol/L (1,5-3 mg%), dawkę winblastyny należy zmniejszyć o 50%, jeśli jest większe niż 51 μmol/L (3 mg%), dawkę należy zmniejszyć o 75%.
	Mechanizm działania	Cytostatyk hamujący tworzenie się wrzeciona kariokinetycznego w komórce i w rezultacie powodujący zatrzymanie mitozy w fazie metafazy. Wiążąc się z wewnątrzkomórkową białkiem – tubuliną – nie dopuszcza do powstania mikrotubul biorących udział w procesach mitozy. Winblastyna jest metabolizowana w wątrobie. Metabolizm przebiega trójfazowo; jest wydalana z kałem i moczem.
	Pozwolenie FDA/EMA	bd
4	Substancja czynna	<b>Dakarbazyna</b>
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L0 1AX04
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji □
	Dawkowanie na podstawie ChPL	W chorobie Hodgkina lek podaje się w dawce dobowej 375 mg/m <sup>2</sup> p.c./dobę dożylnie w 1. i 15. dniu cyklu w połączeniu z doksorubicyną, bleomycyną i winblastyną. □
	Mechanizm działania	Dakarbazyna jest substancją cytostatyczną o działaniu alkilującym, antymetabolit. Działanie przeciwnowotworowe polega na hamowaniu podziałów komórkowych w wyniku hamowania syntezy DNA, RNA i białek.
	Pozwolenie FDA/EMA	1975
<b>IGEV</b>		
1	Substancja czynna	<b>Ifosfamidum</b>
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L0 1AA06
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji □
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Podaje się wyłącznie dożylnie. Dawki zależą od stosowanego programu chemioterapii. W chemioterapii chłoniaków złośliwych 1,5 g mg/m <sup>2</sup> pc. przez 5 kolejnych dni w skojarzeniu z winblastyną i cysplatiną lub etopozydem i cysplatiną w rytmie co 21 dni.
	Mechanizm działania	Cytostatyk o działaniu alkilującym. Powoduje tworzenie się wiązań mostkowych między dwoma nićmi DNA. Ifosfamid jest metabolizowany w wątrobie do 4-hydroksyifosfamidu. Okres półtrwania zależy od sposobu podania; jeśli jest podawany szybko, ma dwufazowy okres półtrwania wynoszący 4-8 h. Bardzo dobrze przenika przez barierę krew-mózg, w odróżnieniu od swoich metabolitów. Jest usuwany głównie przez nerki.
	Pozwolenie FDA/EMA	bd
2	Substancja czynna	<b>Gemcytabina</b>
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L0 1BC05
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania roztworu do infuzji
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Zazwyczaj stosowana dawka leku to 1 000-1 250 mg leku na każdy metr kwadratowy powierzchni ciała pacjenta. Powierzchnię ciała oblicza się na podstawie pomiaru wzrostu i masy ciała pacjenta. Dawkę leku ustala się w zależności od obliczonej w ten sposób powierzchni ciała. Możliwa jest zmiana dawki lub opóźnienie leczenia w zależności od wyników badania krwi i ogólnego stanu pacjenta. Częstość wlewu zależy od typu nowotworu, z powodu którego pacjent jest leczony. Lek zawsze podaje się we wlewie dożylnym. Wlew trwa około 30 minut.
	Mechanizm działania	Cytostatyk należący do grupy antymetabolitów pirymidyn, analog 2-deoksycytydyny. Pod

		wpływem kinazy deoksycytydynamowej gemcytabinę jest fosforylowana do 2 i 3-fosforanów. Blokują one syntezę DNA wskutek hamowania działania reduktazy rybonukleotydowej. Gemcytabina jest antymetabolitem. Silnie hamuje działania reduktazy nukleotydowej, licznymi mechanizmami samowzmocnienia swojego działania, co powoduje wzrost stężenia i przedłużenie retencji aktywnych emtabolitów w komórce nowotworowej, wolna eliminację trójfosforanów, dużą aktywność w terapii guzów litych. Jest szybko metabolizowana do czynnych nukleozydów. Bardzo słabo wiąże się z białkami osocza. Jest metabolizowana w wielu tkankach, w tym w wątrobie. Okres półtrwania gemcytabiny podawanej w krótkich wlewach dożylnych (do 72 min) wynosi u mężczyzn 40 min, u kobiet 50 min; w dłuższych wlewach kolejno do 295 min i 371 min. Mniej niż 10% podanej dawki leku jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.
	Pozwolenie FDA/EMA	2006
3	Substancja czynna	<b>Winorelbina</b>
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01CA04
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Może być podawany w powolnym bolusie (przez 5-10 minut) po rozcieńczeniu w 20-50 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) lub w krótkiej infuzji (20-30 min) po rozcieńczeniu w 125 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/ml (5%). Po zakończeniu podawania zawsze należy przepłukać żyłę, podając infuzję z co najmniej 250 ml izotonicznego roztworu.
	Mechanizm działania	Cytostatyk, analog winblastyny, należący do grupy alkaloidów barwnika różowego Vinca rosea. Wykazuje największą aktywność cytostatyczną w fazach G2 i M cyklu komórkowego. Hamuje polimeryzację wewnątrzkomórkowej proteiny – tubuliny. Łatwo przenika do wnętrza komórki dzięki transportowi czynnemu i biernemu. Największe stężenie osiąga w śledzionie, wątrobie, nerkach, sercu i płucach. Ma trójfazowy metabolizm, okresy półtrwania kolejnych faz wynoszą odpowiednio 2-6 min, 2 h, 30-40 h. Mniej więcej w 50-80% wiąże się z białkami osocza. Jest metabolizowana w wątrobie i wydalana gł. z kałem – w 34-58% (w tym ponad 40% w postaci metabolitów), nieznacznie tylko przez nerki (ok.8%)
	Pozwolenie FDA/EMA	1994
<b>DHAP</b>		
1	Substancja czynna	<b>Fosfodihydroksyaceton</b>
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	<u>Uwaga analityka:</u> nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących rejestracji substancji.
	Dawka DDD	
	Postać farmaceutyczna	
	Dawkowanie na podstawie ChPL	
	Mechanizm działania	
	Pozwolenie FDA/EMA	
<b>ICE</b>		
1	Substancja czynna	<b>Ifosfamid</b>
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	jw.
	Dawka DDD	
	Postać farmaceutyczna	
	Dawkowanie na podstawie ChPL	
	Mechanizm działania	
	Pozwolenie FDA/EMA	
2	Substancja czynna	<b>Karboplatyna</b>
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01XA02
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji □
	Dawkowanie na podstawie ChPL	We wlewie dożylnym trwającym 15-60 min w dawce 400 mg/m <sup>2</sup> pc. co 4 tygodnie. Karboplatynę należy podawać w 5% roztworze glukozy. U chorych z prawidłową czynnością nerek dodatkowe nawadnianie nie jest konieczne. U chorych z grupy ryzyka (zły stan ogólny, po leczeniu immunosupresyjnym, chorzy leczeni uprzednio lekami upośledzającymi czynność szpiku kostnego lub chorzy w podeszłym wieku) zaleca się zmniejszenie dawek o 20-25%. U chorych z upośledzoną czynnością nerek dawki leku należy odpowiednio



		zmniejszyć: przy klirensie kreatyniny 20-39 mL/min do 250 mg/m <sup>2</sup> pc., a poniżej 19 mL/min do 150 mg/m <sup>2</sup> pc. W chemioterapii wieloskładnikowej dawki karboplatyny określa schemat leczenia.
	Mechanizm działania	Analog cysplatyny o działaniu cytostatycznym. Wykazuje właściwości alkilujące. Wiąże się z DNA poprzecznych wiązań zmieniających strukturę i syntezę DNA. Ma dwufazowy okres półtrwania: 1-2 h oraz około 6 h. Większość leku jest wydalana przez nerki (w ciągu 24 godzin około 50-70%). W mniejszym stopniu niż cysplatyna wiąże się z białkami osocza. Początkowe wiązanie z białkami jest niewielkie: w ciągu pierwszych 4 h wiąże się z ok. 29% leku, po 24 h wiąże się z prawie 90% leku.
	Pozwolenie FDA/EMA	1989
3	Substancja czynna	<b>Etopozyd</b>
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	jw.
	Dawka DDD	
	Postać farmaceutyczna	
	Dawkowanie na podstawie ChPL	
	Mechanizm działania	
	P rzeciwiśkazanania	
	Ostrzeżenia	
	Pozwolenie FDA/EMA	
<b>Brentuksymab vedotin</b>		
	Substancja czynna	Brentuksymab vedotin
	Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L0 1XC12□
	Dawka DDD	bd
	Postać farmaceutyczna	proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji□
	Dawkowanie na podstawie ChPL	Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego. Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu. Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie do 16 cykli leczenia (w ciągu około roku).□
	Mechanizm działania	Substancja ta jest koniugatem przeciwciała i leku zawierającym przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CD30 (rekombinowana chimeryczna immunoglobulina G1 [IgG1], produkowana w komórkach jajników chomika chińskiego za pomocą technologii rekombinacji DNA), które jest powiązane kowalencyjnie z aurystatyną E jednometylowaną (ang. monomethyl auristatin E, MMAE) działającą na mikrotubule.□
	Pozwolenie FDA/EMA	2011

Źródło: Podlewski 2009, strony internetowe: <http://www.ema.europa.eu/ema/>; <http://www.urpl.gov.pl/d rugs;>

### 2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych epidemiologicznych przedstawionych w raportach Centrum Onkologii w Warszawie w 2011 r. w Polsce zarejestrowano łącznie 769 przypadków nowotworu złośliwego szyjki macicy ICD-10 C81 (brak odrębnych danych dla rozpoznań C81.1, C81.7, C81.9).

Tabela 5. Liczba zachorowań (LZ) w podziale na kody rozpoznań – ICD-10: C81.

Rok	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
LZ	849	772	835	854	819	773	744	710	741	706	769	708	696	684

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/km/> dostęp 11.06.2014, dane lat 2012-2014 stanowią ekstrakcję danych z lat 1999-2011.

Według danych NFZ liczba leczonych pacjentów (na podstawie niepowtarzających się numerów PESEL), u których wykazano rozpoznania C81.1, C81.7, C81.9 w 2013 r. wynosi odpowiednio: 686, 67 oraz 377 pacjentów. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Liczba leczonych pacjentów wg kodów ICD-10.

Rok realizacji	Rozpoznanie główne ICD10	Liczba pacjentów
2012	C81.1 – stwardnienie guzkowe	686
2012	C81.7 – inna choroba Hodgkina	80
2012	C81.9 - choroba Hodgkina, nieokreślone	401
2013	C81.1 – stwardnienie guzkowe	635
2013	C81.7 – inna choroba Hodgkina	67
2013	C81.9 – choroba Hodgkina, nieokreślone	377

## 2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.2.1. Interwencje

#### 2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

##### MabThera (rytuksymab)

**Postać farmaceutyczna:** koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

**Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce:** 2 czerwca 1998 (procedura centralna)

**Dawkowanie:** Wlew produktu MabThera powinien być prowadzony pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.

##### Chłoniaki nieziarnicze

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.

##### Nieziarnicze chłoniaki grudkowe

Terapia skojarzona

Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/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 chemioterapii, w stosownych przypadkach.

Leczenie podtrzymujące

Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe

Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/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.

Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie

Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/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.

Monoterapia

Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie

Zalecana dawka produktu MabThera w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznovy po chemioterapii wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylny raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.

W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki nieziarnicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem MabThera w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylny jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie.

#### Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B

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 nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B.

#### Przewlekła białaczka limfocytowa

U pacjentów z PBL zalecana jest profilaktyka polegająca na odpowiednim nawodnieniu i podawaniu urykostatyków na 48 godzin przed rozpoczęciem terapii, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza. Pacjenci z PBL, u których liczba limfocytów wynosi > 25 x 10<sup>9</sup>/l powinni otrzymać dożylnie 100 mg prednizonu/prednizolonu tuż przed wykonaniem infuzji produktu MabThera, aby obniżyć szybkość rozwoju i ciężkość ostrych reakcji związanych z infuzją i (lub) zespołu uwalniania kinin.

Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych lub u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji produktu MabThera.

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Pacjenci leczeni produktem MabThera muszą otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta w przypadku przeprowadzania każdej infuzji.

Na 30 minut przed wlewami produktu MabThera należy podać dożylnie 100 mg metyloprednizolonu w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew. Przed każdym wlewem produktu MabThera należy zawsze podać w premedykacji lek przeciwbólowy/przeciwgorączkowy (np. paracetamol) oraz lek przeciwhistaminowy (np. difenhydraminę).

Cykl leczenia produktem MabThera składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg. Zalecana dawka leku wynosi 1000 mg drogą infuzji dożylny, po czym po dwóch tygodniach podaje się drugą infuzję dożylną w dawce 1000 mg.

Decyzja o podaniu kolejnego cyklu powinna być podjęta 24 tygodnie po podaniu poprzedniego cyklu. Wówczas kolejny cykl leczenia powinien być podany, jeżeli aktywność choroby utrzymuje się, w przeciwnym razie należy opóźnić kolejny cykl leczenia do powrotu aktywności choroby.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna jest zwykle osiągnięta w ciągu 16 – 24 tygodni pierwszego cyklu leczenia. Kontynuacja leczenia powinna być starannie rozważona u pacjentów, którzy nie wykazują korzyści z leczenia w ciągu tego czasu.

#### Pierwsza infuzja każdego cyklu leczenia

Zalecana początkowa szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz.; po pierwszych 30 minutach można ją zwiększać o 50 mg/godz. co 30 minut do maksymalnie 400 mg/godz.

#### Druga infuzja każdego cyklu leczenia

Kolejne dawki produktu MabThera można podawać w infuzji z początkową szybkością 100 mg/godz., którą można stopniowo zwiększać o 100 mg/godz. co 30 minut do maksymalnie 400 mg/godz.

#### Ziarniniakowatość z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowe zapalenie wielonaczyniowe

Pacjenci leczeni produktem MabThera muszą otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta w przypadku przeprowadzania każdej infuzji.

Przed każdym wlewem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwbólowego/przeciwgorączkowego (np. paracetamolu) i przeciwhistaminowego (np. difenhydraminy).

Zalecana dawka produktu MabThera stosowana do indukcji remisji ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowego zapalenia wielonaczyniowego wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Należy ją podawać za pomocą wlewu dożylny raz w tygodniu przez 4 tygodnie (w sumie 4 wlewy).

Przez 1–3 dni przez pierwszym wlewem produktu MabThera zalecane jest dożylnie podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę (ostatnią dawkę metyloprednizolonu można podać w dniu

wykonania pierwszego wlewu produktu MabThera). Następnie powinno się doustnie podawać prednizon w dawce 1 mg/kg/dobę w czasie stosowania produktu MabThera i po zakończeniu leczenia (nie należy przekraczać dawki 80 mg/dobę, a dawkę należy stopniowo zmniejszać tak szybko, jak to możliwe w oparciu o potrzeby kliniczne).

Pierwszy wlew: zalecana początkowa szybkość wlewu produktu MabThera wynosi 50 mg/h; następnie można ją zwiększać o 50 mg/h co 30 minut do maksymalnie 400 mg/h.

Kolejne wlewy (od 2. do 4.): kolejne wlewy produktu MabThera można rozpoczynać z szybkością 100 mg/h, a następnie zwiększać szybkość o 100 mg/h co 30 minut do maksymalnie 400 mg/h.

W przypadku pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwko pneumocystozie (ang. pneumocystis jiroveci pneumonia, PCP) w czasie stosowania produktu MabThera i po jego zakończeniu, według potrzeby (ChPL MabThera).

**Mechanizm działania:** Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów (ChPL MabThera).

Tabela 7. Kraje, w których lek jest zarejestrowany.

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny
Zjednoczone Emiraty Arabskie; Albania; Armenia; Argentyna; Austria; Australia; Aruba; Bośnia i Hercegowina; Bangladesz; Belgia; Bahrajn; Brazylia; Białoruś; Szwajcaria; Chile; Chiny; Kolumbia; Kuba; Cypr; Czechy; Niemcy; Dania; Ekwador; Egipt; Hiszpania; Finlandia; Francja; Węsk Brytania; Gruzja; Grecja; Hong Kong; Chorwacja; Kanada, Węgry; Indonezja; Irlandia; Izrael; Irak; Iran; Islandia; Włochy; Jamajka; Jordan; Korea Południowa; Kuwejt; Kazachstan; Liban; Litwa; Luksemburg; Łotwa; Moldova; Macedonia; Meksyk; Holandia; Norwegia; Nepal; Nowa Zelandia; Oman; Filipiny; Polska; Portugalia; Katar; Rumunia; Serbia; Rosja; Arabia Saudyjska; Szwecja; Słowenia; Słowacja; Syria; Tajlandia; Tunezja; Turcja; Trynidad i Tobago; Tajwan; Ukraina; Urugwaj; Wenezuela; Jemen; Republika Południowej Afryki; Singapur	MabThera	Roche
Wietnam	Reditux	Dr Reddy's
USA	Rituxan	Genentech
		Idec
Japonia		Zensei Yakuhin
na podstawie: <a href="http://www.drugs.com/international/rituximab.html">http://www.drugs.com/international/rituximab.html</a> (dostęp 26.05.2014 r.)		

Tabela 8. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną rytuksymab obecnie zarejestrowane w Polsce.

Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Podmiot odpowiedzialny
MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 fiol. 10 ml, 5909990418817	Roche Registration Ltd.
MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 50 ml, 5909990418824	
Źródło: Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium RP, <a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf">http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf</a>	

### 2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

#### Chłoniaki nieziarnicze (NHL)

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią. Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. 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. 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).

#### Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF).

Wykazano, że podawanie produktu MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.

#### Ziarniniakowatość z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowe zapalenie wielonaczyniowe

Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym (Wegenera) (ang. granulomatosis with polyangiitis, GPA) i mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym (ang. microscopic polyangiitis, MPA) (ChPL MabThera).

### 2.2.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Zlecenie MZ dotyczy 3 wskazań w ramach chemioterapii niestandardowej: rytuksymab w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

C81.1: Stwardnienie guzkowe

C81.7: Inna choroba Hodgkina

C81.9: Choroba Hodgkina nieokreślona

### 2.2.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

h Tabela 9. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie.

Ekspert	Stanowisko
Prof. Sławomira Kyrzc-Krzemień – konsultant wojewódzki w dziedzinie hematologii	Rytuksymab znajduje bardzo szerokie zastosowanie, przede wszystkim w chłoniakach z linii B, ale także w chorobach o charakterze nienowotworowym np. małopłytkowość immunologiczna. Oszacowanie liczby chorych jest niemożliwe bez wiarygodnych danych z ośrodków onkologicznych.

### 2.2.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Odnaleziono jedno wcześniejsze stanowisko Rady Przejrzystości dotyczące oceny rytuksymabu w przedmiotowych wskazaniach, w którym stwierdzono o niezasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 10. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczące rytuksymabu w ocenianych wskazaniach.

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2012 z dnia 28 maja 2012 r. w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii	Zalecenie: Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”.</b> Uzasadnienie Rada Przejrzystości rekomenduje zostawienie dotychczasowej możliwości stosowania leku w ramach świadczeń gwarantowanych	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”. Jednocześnie nie rekomenduje też zmiany jego sposobu finansowania. Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości <sup>1</sup> , nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia

<p>niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”</p> <p>Rekomendacja nr 19/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 maja 2012 r.</p>	<p>realizowanych w zakresie programu chemioterapii niestandardowej. Produkt leczniczy Mabthera (rytuksymab) jest przeciwciałem monoklonalnym, stosowanym od lat 14, z zarejestrowanymi wskazaniami do leczenia chłoniaków nieziarniczych (NHL), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL). Lek ten od 5-7 lat stosowany jest także w trybie off-label w leczeniu choroby Hodgkina. Z powodu małej liczby leczonych chorych kilka badań klinicznych III fazy ciągle trwa, ale przewiduje się ich zakończenie najpóźniej w okresie dwóch lat, co powinno ostatecznie rozwiązać terapeutyczny dylemat skuteczności i efektywności leku w chorobie Hodgkina. Rocznie w Polsce jest leczona bardzo niewielka, wybrana grupa chorych (najwyżej kilkunastu), a koszty refundacji kształtują się w granicach 1 miliona złotych rocznie. Zostawienie leku w ramach programu chemioterapii niestandardowej pozwoli na ewentualne leczenie wyselekcjonowanej i wąskiej grupy chorych, dla których z różnych przyczyn medycznych nie ma innej opcji terapeutycznej.</p>	<p>opieki zdrowotnej: „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”. Rytuksymab (substancja czynna produktu leczniczego Mabthera®) jest przeciwciałem monoklonalnym anty CD20 zarejestrowanym we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych (NHL), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL).</p> <p>Zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną rytuksymab stosowany jest także w terapii choroby Hodgkina, poza obecnie obowiązującymi wskazaniami rejestracyjnymi i jest obecnie refundowany w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Badania nad potwierdzeniem klinicznej efektywności rytuksymabu w przedmiotowym wskazaniu nadal trwają. W Polsce populacja chorych leczonych rytuksymabem w przedmiotowym wskazaniu w ramach TPZ „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” jest stosunkowo niewielka, a koszty refundacji kształtują się w granicach 1 miliona złotych rocznie. Dalsze finansowanie produktu leczniczego Mabthera® w ramach programu chemioterapii niestandardowej pozwoli na zastosowanie leczenia w wyselekcjonowanej i wąskiej grupie chorych, dla których z różnych przyczyn medycznych nie ma innej opcji terapeutycznej.</p>
---	--	--

### 3. Opinie ekspertów

W odpowiedzi na zapytania AOTM otrzymano jedną opinię ekspercką. Ekspert wypowiedział się negatywnie w kwestii finansowania rytuksymabu we wszystkich wnioskowanych rozpoznaniach. Ponadto do zlecenia MZ dołączona została opinia Prof. Wiesława Jędrzejczaka.

Szczegółowe opinie przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 11. Kluczowe argumenty podane w stanowiskach Eksperskich dotyczące finansowania wnioskowanej technologii medycznej.**

Ekspert	Stanowisko
<b>ICD-10:C81.1, C81.7, C81.9</b>	
<p><b>Prof. Sławomira Kyrz-Krzemien</b> – konsultant wojewódzki w dziedzinie hematologii</p>	<p>Argumenty przeciw finansowaniu: Brak przesłanek za finansowaniem rytuksymabu za środków publicznych we wszystkich podanych wskazaniach.</p> <p>- C81.1 stwardnienie guzkowe: brak jest badań potwierdzających skuteczność w tym podtypie chłoniaka Hodgkina</p> <p>Wyniki II fazy u chorych z nieklasycznym, guzkowym, z przewagą limfocytów chłoniakiem Hodgkina mogą wskazywać na korzyści w tej populacji chorych, ale efekt jest krótkotrwały, a populacja leczonych pacjentów niewielka. (Advani 2014)</p> <p>-C81.9 jw.</p>
<p><b>Prof. Wiesław Wiktor Jędrzejczak</b> – konsultant krajowy w dziedzinie hematologii (opinia załączona do zlecenia MZ)</p>	<p>Sprawa stosowania rytuksymabu jest bardziej złożona, gdyż komórki chłoniaka Hodgkina na ogół nie mają powierzchni cząsteczki docelowej dla tego leku tj. CD20. Jednakże, istnieje wariant tej choroby, w którym ta cząsteczka występuje: jest to Chłonia bogaty w limfocyty (ang, lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma): C81.0. W tym wariantcie również ostatnie rekomendacje NCCN zalecają stosowanie rytuksymabu zarówno w chorobie pierwotnej, jak i nawrotowej. [...]</p> <p>Dane te również wskazują, że jest celowość refundacji rytuksymabu w tym podtypie chłoniaka ziarniczego.</p>

**Tabela 12. Stanowiska własne w kwestii finansowania wnioskowanej technologii przedstawione przez ekspertów.**

Ekspert	Stanowisko
<b>ICD-10:C81.1, C81.7, C81.9</b>	
<p><b>Prof. Sławomira Kyrz-Krzemien</b> – konsultant wojewódzki w dziedzinie hematologii</p>	<p>Nie widzę podstaw do finansowania rytuksymabu ze środków publicznych w podanych wskazaniach ze względu na brak wiarygodnych danych wskazujących na skuteczność tego typu leczenia.</p>

## 4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia: Guidelines International Network, National Institute for Health and Clinical Excellence, National Health and Medical Research Council, Prescrire International, Belgian Federal Health Care Knowledge Centre, National Guideline Clearinghouse, New Zealand Guidelines Group, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, TRIP Database, Agency for Healthcare Research and Quality; a także polskich i zagranicznych organizacji zajmujących się bezpośrednio tematyką onkologiczną: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polska Grupa Badawcza Chłoniaków, Polska Unia Onkologii, European Society for Medical Oncology, Italian Society of Hematology / Italian Society of Experimental Hematology, National Comprehensive Cancer Network, British Committee for Standards in Haematology, European Cancer Observatory, Organization of European Cancer Institutes, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, European Network of Cancer Registers, American Society of Clinical Oncology oraz National Cancer Institute.

Łącznie odnaleziono 13 rekomendacji dotyczących leczenia choroby Hodgkina (klinicznych). W raporcie uwzględniono wyłącznie rekomendacje napisane w języku angielskim i polskim. Odnalezione wytyczne nie wymieniają rytuksymabu w schematach leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina. Wytyczne uwzględniają zastosowanie rytuksymabu w chłoniaku guzkowym z przewagą limfocytów.

Ponadto, odnaleziono jedną rekomendację Prescrire International dotyczącą zalecanych metod leczenia chłoniaka Hodgkina. Ponieważ rekomendacja ta została wydana w 1993 r., a więc ponad 20 lat temu, a obecnie dostępne są wytyczne bardziej aktualne, nie włączono jej do dalszej analizy [Prescrire 1993].

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 13. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w nowotworach złośliwych mózgu.

Lp.	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
1	Polska Unia Onkologii 2013 r. [PUO 2013]]	<p>Odnalezione zalecenia <u>nie uwzględniają stosowania rytuksymabu we wnioskowanych wskazaniach.</u></p> <p>Rytuksymab uwzględniony jest w zaleceniach leczenia chłoniaka Hodgkina guzkowego z przewagą limfocytów (ICD 10:C81.0)</p> <p><u>Uwaga analityka:</u> Odnalezione zalecenia dotyczą postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, w tym chłoniaka Hodgkina.</p> <p>Najważniejszym czynnikiem w planowaniu leczenia jest stadium zaawansowania choroby, z uwzględnieniem czynników prognostycznych. Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci, niezależnie od stadium i rokowania, powinni być poddani terapii z intencją wyleczenia. U młodych mężczyzn przed rozpoczęciem chemioterapii należy rozważyć zamrożenie nasienia.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące chorych w stadium wczesnym i pośrednim choroby (CS I–IIB z czynnikami ryzyka C/D wg GHSG):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczeniem z wyboru jest chemioterapia skojarzona z radioterapią</li> <li>- u chorych z grupy niskiego ryzyka (w stadium wczesnym choroby) wystarczające jest zastosowanie 2 x ABVD i IF-RT w dawce 20 Gy</li> <li>- u chorych z grupy niekorzystnego ryzyka (stadium pośrednie choroby) powinno się stosować 4 x ABVD i IF-RT w dawce 30 Gy Alternatywą tej grupie pacjentów są 2 cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP i 2 cykle ABVD, a następnie IF-RT w dawce 30 Gy</li> <li>- radioterapia uzupełniająca pozostaje standardem leczenia chorych z dużą masą guza, zlokalizowaną przeważnie w śródpiersiu.</li> <li>- możliwość ograniczenia leczenia do samej chemioterapii u chorych z negatywną wczesną oceną PET jest przedmiotem badań klinicznych</li> <li>- w wybranych przypadkach (przeciwwskazania do radioterapii) w leczeniu wczesnych stadiów HL możliwe jest stosowanie samej chemioterapii według schematu ABVD (4–6 cykli).</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące chorych w stadiach zaawansowanych (CS IIB z czynnikami ryzyka A/B i CS III–IV wg GHSG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w leczeniu stadiów zaawansowanych stosuje się chemioterapię według protokołu ABVD, podając 6 cykli u chorych z całkowitą remisją (CR) po 4 cyklach lub 8 cykli u tych, którzy osiągają jedynie częściową remisję (PR) po 4 cyklach. Alternatywnie, szczególnie u chorych z wysokim IPS (<math>\geq 3</math>), można zastosować 4 cykle eskalowanych dawek schematu BEACOPP, a po uzyskaniu CR kolejne 4 cykle BEACOPP w dawkach standardowych. Natomiast w przypadkach uzyskania jedynie PR lub stabilizacji choroby po 4 cyklach BEACOPP w dawkach eskalowanych należy zastosować kolejne 4 takie cykle (łącznie 8 cykli)</li> <li>- schemat BEACOPP nie powinien być stosowany u chorych powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną</li> <li>- rola radioterapii w leczeniu zaawansowanych postaci HL pozostaje przedmiotem kontrowersji. Rutynowo jest ona stosowana w przypadkach wyjściowej dużej masy guza lub na zmiany resztkowe (<math>&gt; 1,5</math> cm PET+) w dawce 30–36 Gy</li> <li>- radioterapia uzupełniająca nie jest konieczna w przypadku obecności zmian resztkowych PET (–)</li> <li>- u chorych na NPLHL w stadium zaawansowania IA bez czynn ków ryzyka można zastosować wyłącznie radioterapię IF-RT w dawce 30 Gy. Pozostałe stadia powinny być leczone podobnie jak cHL.</li> <li>- ważną rolę w zmniejszaniu ryzyka nawrotu lub pierwotnej oporności odgrywa właściwe prowadzenie leczenia pierwszej linii. Szczególnie istotne jest dobranie odpowiedniego zestawu cytostatycznego. Na przykład pierwotna oporność często występuje u osób z dużym guzem śródpiersia lub u chorych w zaawansowanych stadiach z IPS <math>\geq 3</math> i w tych grupach optymalnym leczeniem wydaje się schemat BEACOPP w dawkach eskalowanych. Bardzo ważne jest zachowanie określonej protokołem intensywności dawki.</li> <li>- stosowanie czynn ka pobudzającego wzrost kolonii granulocytów pozwala un knąć opóźnienia cykli chemioterapii lub zmniejszania dawek cytostatyków.</li> <li>- w uzasadnionych przypadkach (wczesne stadia HL i duża masa guza) należy prowadzić leczenie skojarzone z zastosowaniem chemioterapii i uzupełniającej radioterapii. Szczególnych starań należy dołożyć, aby we właściwy sposób monitorować leczenie poprzez umiejętne wykorzystanie wczesnej oceny PET/KT. Przeprowadzenie tych badań po 4 kursach terapii pozwala wyodrębnić chorych z suboptymalną odpowiedzią lub brakiem odpowiedzi na leczenie.</li> <li>- w przypadku nawrotu lub opornej postaci HL standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii. Optymalny protokół chemioterapii drugiej linii powinien się cechować skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycznością, szczególnie wobec krwiotwórczych komórek macierzystych, umożliwiając tym samym ich mobilizację i późniejsze przeszczepienie.</li> <li>- wobec braku badań randomizowanych trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatynie, takie jak DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ASHAP (doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), oraz na gemcytabinie: IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina), GVD (gemcytabina,</li> </ul>



Lp.	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>winorelbina, pegylowana doksorubicyna), GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna). Ich toksyczność jest podobna, głównie hematologiczna oraz dotycząca przewodu pokarmowego (nudności, wymioty)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dobór leczenia drugiej linii zależy od doświadczenia ośrodka, stanu klinicznego pacjenta, obecności chorób współistniejących (np. upośledzenie funkcji nerek ogranicza zastosowanie cisplatyny), rodzaju stosowanego leczenia pierwszej linii (skumulowana dawka antracyklini bleomycyny) oraz od poprzedzającej radioterapii.</li> <li>- chorzy powinni być poddani ocenie po 2 kursach chemioterapii. W przypadku nieosiągnięcia przynajmniej PR należy zmienić protokół.</li> <li>- w przypadku uzyskania odpowiedzi po zastosowaniu 2–4 cykli leczenia ratunkowego chorego należy zakwalifikować do wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych</li> <li>- allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych u chorych z HL pozostaje przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową. Wprowadzenie kondycjonowania o zredukowanej intensywności pozwala na uzyskanie długoletnich przeżyć u około 20–30% chorych. Metodę tę należy wykorzystać po wcześniejszym udokumentowaniu niepowodzenia auto-HSCT.</li> <li>- radioterapia nie powinna być stosowana w monoterapii nawrotowych/opornych zaawansowanych postaci HL. Może jednak stanowić opcję terapeutyczną u chorych ze zlokalizowaną późną wznową, bez objawów ogólnych i innych wymienionych czynników ryzyka.</li> <li>- radioterapia może być wykorzystywana w leczeniu skojarzonym do eliminacji zmian resztkowych po chemioterapii ratunkowej.</li> <li>- w grupie chorych, u których ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące istnieją przeciwwskazania do auto-HSCT i/lub allo-HSCT, stosuje się konwencjonalną chemioterapię, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią.</li> <li>- u chorych z późnym nawrotem można wykorzystać ponownie leki zastosowane w leczeniu pierwszej linii. Inną opcją jest użycie nowych leków, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Brentuksymab vedotin jest przeciwciałem chimerowym anti-CD30 powiązany kowalencyjnie z inhibitorem m krotubuli — auristatyną E jednometylowaną. U chorych z nawrotowym/opornym HL po niepowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT ogólny odsetek odpowiedzi po zastosowaniu brentuksymabu wynosił 75%, a CR 34%.</li> </ul>
2	National Comprehensive Cancer Network 2014, 2013r. [NCCN 2014, NCCN 2013]	<p>Odnalezione zalecenia <u>nie uwzględniają stosowania rytuksymabu we wnioskowanych wskazaniach.</u></p> <p>Rytuksymab uwzględniony jest w zaleceniach leczenia chłoniaka Hodgkina z przewagą limfocytów LPHL (ICD 10:C81.0)</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina są następujące:</u></p> <p>Stadium kliniczne I-IIA, bez widocznej masy guza, grupa niskiego ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2-4 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy lub Stanford V przez okres 8 tygodni, a następnie IFRT 30 Gy</li> </ul> <p>Stadium kliniczne I-IIA, duża masa guza, grupa niekorzystnego ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4-6 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy lub Stanford V przez okres 12 tygodni, a następnie RT 30 Gy skierowany na początkowe zmiany lub resztkowe po FDG-PET*, po wykonaniu CT</li> </ul> <p>Stadium kliniczne I-IIB, bez widocznej masy, wczesne stadium kliniczne choroby, grupa niekorzystnego ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 x ABVD, a następnie IFRT 30-36 Gy na początkową masę lub Stanford V przez okres 12 tygodni na początkowe zmiany &gt;5cm lub na zmiany resztkowe po FDG-PET, po wykonaniu CT</li> </ul> <p>Pacjenci poniżej lub w wieku 60 lat, choroba w stadium zaawansowanym</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 x ABVD lub Stanford V przez okres 12 tygodni, a następnie RT 36 Gy na początkowe zmiany &gt;5cm lub na PET-pozytywne zmiany resztkowe</li> <li>- jeśli IPS <math>\geq 4</math> –eskalowana dawka BEACOPP x 4, następnie podstawowa dawka BEACOPP x 4, a następnie RT na zmiany początkowe &gt;5cm w razie potrzeby</li> <li>- eskalowana dawka BEACOPP x 8, a następnie RT na zmiany początkowe &gt;5cm w razie potrzeby</li> </ul>
3	British Committee for Standards in Haematology, British Society of Blood and Marrow Transplantation, British Society for Haematology 2013r.	<p><u>Uwaga analityka:</u> Odnaleziona rekomendacja dotyczy postępowania w pierwotnie odpornej chorobie oraz w nawrocie choroby klasycznego chłoniaka Hodgkina</p> <p>Odnalezione zalecenia nie uwzględniają stosowania ryksymabu w nawrocie klasycznego chłoniaka Hodgkina.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące schematów chemioterapii stosowanych jako terapia ratunkowa u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wybór schematu chemioterapeutycznego powinien zostać oparty o rozpoznane u pacjenta czynniki ryzyka oraz od prowadzonych w danym ośrodku metod leczenia</li> <li>- schematy chemioterapeutyczne zawierające substancje toksyczne dla komórek macierzystych nie powinny być stosowane (np. karmustyna, melfalan)</li> <li>- nie istnieją obecnie dowody, które zalecałyby stosowanie konkretnych terapii przed rozpoczęciem ASCT</li> <li>- należy rozważyć przejście do alternatywnego schematu chemioterapeutycznego, nie wykazującego oporności krzyżowej, jeśli widoczne są zmiany resztkowe po FDG, po</li> </ul>

Lp.	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																																																																
	[BHj 2013]	<p>poprzednio zastosowanej terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów nie zakwalifikowanych do ASCT, należy rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej, zwłaszcza na wczesnym etapie nawrotu choroby lub u których stwierdzono nawrót choroby w obszarze wcześniej nie poddanym działaniu radioterapii</li> <li>- u pacjentów wrażliwych na toksyczne działanie zwiększonych dawek chemioterapeutycznych, zaleca się łagodzenie choroby przy zastosowaniu pojedynczych terapii lub wielolekowej terapii doustnej z lub bez dożylnego podawania winblastyny.</li> <li>- wczesne rozważenie opieki paliatywnej jest zalecane, szczególnie u pacjentów przyjmujących wysokie dawki terapii.</li> </ul> <p><u>Uwaga analityka:</u> poniżej przedstawiono schematy terapeutyczne stosowane w nawrotach choroby Hodgkina, z uwzględnieniem całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) oraz odsetek odpowiedzi całkowitej (CRR).</p> <table border="1" data-bbox="488 459 1852 1070"> <thead> <tr> <th>Schemat terapeutyczny</th> <th>ORR (%)</th> <th>CRR (%)</th> <th>Badanie, rok</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ICE (ifosfomid, karboplatyna, etopozyd)</td> <td>88</td> <td>26</td> <td>Moskowitz et al (2001)</td> </tr> <tr> <td>IVE (ifosfomid, epirubicyna, etopozyd)</td> <td>85</td> <td>37</td> <td>Proctor et al (2001)</td> </tr> <tr> <td>MINE (mitoksantron, ifosfamid, winorelbina, etopozyd)</td> <td>75</td> <td>34</td> <td>Ferme et al (1995)</td> </tr> <tr> <td>IVOX (ifosfomid, etopozyd, oxaliplatin)</td> <td>76</td> <td>32</td> <td>S bon et al (2011)</td> </tr> <tr> <td>IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina)</td> <td>81</td> <td>54</td> <td>Santoro et al (2007)</td> </tr> <tr> <td>GEM-P (gemcytabina, cysplatyna, metyloprednizolon)</td> <td>80</td> <td>24</td> <td>Chau et al (2003)</td> </tr> <tr> <td>GDP (gemcytabina, deksametazon, cysplatyna)</td> <td>70</td> <td>52</td> <td>Baetz et al (2003)</td> </tr> <tr> <td>GVD (gemcytabina, winorelbina, liposomalna doksorubicyna)</td> <td>70</td> <td>19</td> <td>Bartlett et al (2007)</td> </tr> <tr> <td>Mini-BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan)</td> <td>84</td> <td>32</td> <td>Colwill et al (1995)</td> </tr> <tr> <td>DexaBEAM (deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan)</td> <td>81</td> <td>27</td> <td>Schmitz et al (2002)</td> </tr> <tr> <td>ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cysplatyna)</td> <td>73</td> <td>41</td> <td>Aparicio et al (1999)</td> </tr> <tr> <td>ASHAP (doksorubicyna, metyloprednizolon, cytarabina, cysplatyna)</td> <td>70</td> <td>34</td> <td>Rodriguez et al (1999)</td> </tr> <tr> <td>DHAP (deksametazon, cytarabina, cysplatyna)</td> <td>89</td> <td>21</td> <td>Josting et al (2002)</td> </tr> <tr> <td>DHAox (deksametazon, cytarabina, oxaliplatin)</td> <td>74</td> <td>43</td> <td>Rigacci et al (2010)</td> </tr> <tr> <td>Bendamustyna</td> <td>53</td> <td>33</td> <td>Moskowitz et al (2013)</td> </tr> </tbody> </table>	Schemat terapeutyczny	ORR (%)	CRR (%)	Badanie, rok	ICE (ifosfomid, karboplatyna, etopozyd)	88	26	Moskowitz et al (2001)	IVE (ifosfomid, epirubicyna, etopozyd)	85	37	Proctor et al (2001)	MINE (mitoksantron, ifosfamid, winorelbina, etopozyd)	75	34	Ferme et al (1995)	IVOX (ifosfomid, etopozyd, oxaliplatin)	76	32	S bon et al (2011)	IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina)	81	54	Santoro et al (2007)	GEM-P (gemcytabina, cysplatyna, metyloprednizolon)	80	24	Chau et al (2003)	GDP (gemcytabina, deksametazon, cysplatyna)	70	52	Baetz et al (2003)	GVD (gemcytabina, winorelbina, liposomalna doksorubicyna)	70	19	Bartlett et al (2007)	Mini-BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan)	84	32	Colwill et al (1995)	DexaBEAM (deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan)	81	27	Schmitz et al (2002)	ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cysplatyna)	73	41	Aparicio et al (1999)	ASHAP (doksorubicyna, metyloprednizolon, cytarabina, cysplatyna)	70	34	Rodriguez et al (1999)	DHAP (deksametazon, cytarabina, cysplatyna)	89	21	Josting et al (2002)	DHAox (deksametazon, cytarabina, oxaliplatin)	74	43	Rigacci et al (2010)	Bendamustyna	53	33	Moskowitz et al (2013)
Schemat terapeutyczny	ORR (%)	CRR (%)	Badanie, rok																																																															
ICE (ifosfomid, karboplatyna, etopozyd)	88	26	Moskowitz et al (2001)																																																															
IVE (ifosfomid, epirubicyna, etopozyd)	85	37	Proctor et al (2001)																																																															
MINE (mitoksantron, ifosfamid, winorelbina, etopozyd)	75	34	Ferme et al (1995)																																																															
IVOX (ifosfomid, etopozyd, oxaliplatin)	76	32	S bon et al (2011)																																																															
IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina)	81	54	Santoro et al (2007)																																																															
GEM-P (gemcytabina, cysplatyna, metyloprednizolon)	80	24	Chau et al (2003)																																																															
GDP (gemcytabina, deksametazon, cysplatyna)	70	52	Baetz et al (2003)																																																															
GVD (gemcytabina, winorelbina, liposomalna doksorubicyna)	70	19	Bartlett et al (2007)																																																															
Mini-BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan)	84	32	Colwill et al (1995)																																																															
DexaBEAM (deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan)	81	27	Schmitz et al (2002)																																																															
ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cysplatyna)	73	41	Aparicio et al (1999)																																																															
ASHAP (doksorubicyna, metyloprednizolon, cytarabina, cysplatyna)	70	34	Rodriguez et al (1999)																																																															
DHAP (deksametazon, cytarabina, cysplatyna)	89	21	Josting et al (2002)																																																															
DHAox (deksametazon, cytarabina, oxaliplatin)	74	43	Rigacci et al (2010)																																																															
Bendamustyna	53	33	Moskowitz et al (2013)																																																															
4	National Cancer Institute 2013r. [NCN 2013]	<p><u>Uwaga analityka:</u> dostęp do rekomendacji wyłącznie online - <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adulthoodgkins/HealthProfessional/page12">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adulthoodgkins/HealthProfessional/page12</a></p> <p><u>Odnalezione zalecenia nie uwzględniają rytuksymabu w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina.</u></p> <p>W leczeniu chłoniaka Hodgkina u osób dorosłych stosuje się następujące: ABVD, BEACOPP, MOPP.</p> <p>Po wstępnej ocenie stadium klinicznego zaawansowania choroby Hodgkina, u pacjentów w stadium III i IV choroby, z chorobą masywną (definiowaną jako masa guza powyżej 10 cm lub 33% zajętej powierzchni śródpiersia) lub z prezentacją symptomów B, wymagane jest zastosowanie powyższych schematów chemioterapeutycznych wraz lub bez dodatkowego stosowania IFRT.</p> <p>Pacjentów bez widocznej masy guza, w stadium klinicznym IA lub IIA rozważa się jako będących na wczesnym etapie choroby. Pacjenci ci są kandydatami do chemioterapii, terapii skojarzonej lub wyłącznego leczenia IFRT. Zabiegi laparotomii nie są zalecane.</p> <p>Zalecana dawka radioterapii, stosowanej jako jedynej metody leczenia, wynosi od 25-30 GY. W przypadku widocznych, zajętych węzłów dawkę napromieniowania można zwiększyć do 35-44 Gy.</p>																																																																

Lp.	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
5	National Guideline Clearinghouse 2012r. [NGC Pediatr]	<p>Odnaleziona rekomendacja dotyczy aktualnych zalecanych metod leczenia pediatrycznej choroby Hodgkina. <u>Odnalezione zalecenia nie uwzględniają rytuksymabu w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina.</u></p> <p>Choroba pierwotna, klasyczny chłoniak Hodgkina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stan kliniczny IA i IIA, liczba zajętych węzłów chłonnych &lt;3-4: 2-4 x OEPA, VAMP, COPP-ABV, AVPC; dodatkowo IFRT (1500 cGy-2550 cGy*)</li> <li>- stan kliniczny IA, IIA, IB, IIIA, liczba zajętych węzłów chłonnych &gt;3-4: 3-6 x OEPA/COPP, ABVE-PC oraz IFRT (1500 cGy-2550 cGy)</li> <li>- stan kliniczny IIB, IIIB, IV: 4-6 x COPP/OEPA, ABVE-PC* oraz IFRT (1500 cGy-2550 cGy) lub 8 x BEACOPP</li> </ul>
6	National Guideline Clearinghouse 2012r. [NGC 2012]	<p>Odnaleziona rekomendacja dotyczy aktualnych zalecanych metod leczenia chłoniaków, w tym chłoniaka Hodgkina. Zalecenia te nie obejmują swoim zakresem populacji poniżej 18 r.ż.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina są następujące:</u></p> <p>Stadium kliniczne I-II, wszystkie histologie, brak niekorzystnych czynników ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABVD x 2, IFRT (20 Gy) jako leczenie standardowe dla większości pacjentów</li> <li>- w przypadku pacjentów, którzy chcą unikać IFRT (głównie osoby poniżej 55 r.ż. z chorobą zlokalizowaną w jamie brzusznej lub śródpiersiu): ABVD x 2, następnie PET/CT*; w przypadku gdy PET będzie negatywny zaleca się kolejne 2 cykle ABVD; jeśli PET okaże się pozytywny, zaleca się IFRT</li> <li>- w przypadku pacjentów, którzy odmawiają stosowania chemioterapii zaleca się zastosowanie rozszerzonego STNI</li> <li>- w przypadku pacjentów z niemasywnym stwardnieniem guzkowym CS IA z zajętejmi węzłami chłonnymi w obszarze szyi i stawu łokciowego &lt;3cm, zaleca się zastosowanie wyłącznie IFRT</li> <li>- w przypadku choroby z przewagą limfocytów, w stadium klinicznym obwodowego CS IA, zaleca się stosowanie wyłącznie IFRT</li> </ul> <p>Stadium kliniczne I-II, wszystkie histologie, wystąpienie jakiegokolwiek niekorzystnego czynnika ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABVD x 4, a następnie IFRT (30 Gy)</li> <li>- alternatywa dla pacjentów z objawami typu B lub zajęciem struktur pozawęzłowe: ABVD x 6</li> </ul> <p>Stadium kliniczne CS III i IV, wszystkie histologie, bez widocznej masy guza</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABVD x 6-8, jeśli IPS= 0-2, wiek &gt;60 lub pacjent odmawia leczenia schematem BEACOPP z powodu ryzyka wystąpienia niepłodności lub innej toksyczności</li> <li>- BEACOPP x 6 jeśli pacjent jest &lt;60 r.ż., IPS= 3-7</li> <li>- należy rozważyć zastosowanie IFRT jeśli PET wykazał obecność zmiany resztkowej</li> </ul> <p>Stadium kliniczne CS III i IV, wszystkie histologie, choroba masywna</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABVD lub BEACOPP tak jak opisano powyżej, następnie IFRT skierowany w stronę masy</li> <li>- alternatywa dla pacjentów, którzy chcą uniknąć IFRT (zwłaszcza jeśli są &lt;55 r.ż. z chorobą zlokalizowaną w śródpiersiu lub jamie brzusznej): PET/CT po zastosowanej chemioterapii i zastosowanie IFRT tylko w przypadku zlokalizowanej masy pow. &gt;2,5 cm.</li> </ul> <p><u>Rekomendacje dotyczące nawrotu choroby Hodgkina:</u></p> <p>Pierwszy nawrót choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jeśli początkowa terapia składała się wyłącznie z radioterapii: zaleca się zastosowanie ABVD x 6-8 oraz IFRT (20-30 Gy) jeśli choroba podczas nawrotu jest zlokalizowana w innym miejscu niż na początku</li> <li>- jeśli początkowa terapia zawierała chemioterapię: zaleca się powtórne zastosowanie chemioterapii z GDP* lub DICEP* oraz dalsze leczenie przy pomocy IFRT i/lub SCT*</li> </ul> <p>Kolejny nawrót choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IFRT jeśli zmiana jest zlokalizowana</li> <li>- paliatywna chemioterapia dla pacjentów objawowych</li> <li>- allogeniczny przeszczep komórek macierzystych</li> </ul> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina guzkowego, z przewagą limfocytów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IFRT oraz ABVD x 2</li> </ul>

Lp.	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
7	Cochrane Haematological Malignancies Group 2010r. [CHMG 2010]	<p><u>Uwaga analityka</u>: badanie finansowane przez niemieckie Ministerstwo Rozwoju i Badań Naukowych. Opinię wydano na podstawie przeglądu systematycznego randomizowanych badań klinicznych.</p> <p>Odnalezione zalecenia nie uwzględniają badań z zastosowania rytuksymabu w chorobie Hodgkina.</p> <p><u>Wyniki dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina są następujące</u>:</p> <p>standardowym leczeniem choroby we wczesnym stadium jest od 2-6 cykli ABVD z lub bez IFRT; istnieją natomiast dwa międzynarodowe standardy dotyczące leczenia wczesnego i zaawansowanego stadium choroby z niekorzystnymi czynnikami ryzyka: ABVD lub eskalowana dawka BEACOPP (na podstawie badania <i>Lefebvre C. 2008</i>)</p> <p>8 cykli eskalowanej dawki BEACOPP uznane jest za bardziej efektywne u pacjentów z chorobą w stadium zaawansowanym od 8 cykli dawki podstawowej BEACOPP; oba te schematy są z kolei uznane za bardziej efektywne od 8 cykli COPP + ABVD (na podstawie badania <i>Engert 2009</i>)</p> <p>Schemat terapeutyczny składający się z eskalowanej dawki BEACOPP uznany jest za wyższy od schematu składającego się z dawek podstawowych; brak jest obecnie wniosków wskazujących na ogólne zwiększenie przeżywalności w zależności od zastosowanego schematu (na podstawie badania <i>Federico 2009</i>)</p>
8	European Society for Medical Oncology 2011, 2009r. [ESMO 2011, ESMO 2009]	<p>Odnalezione zalecenia <u>nie uwzględniają stosowania rytuksymabu we wnioskowanych wskazaniach</u>.</p> <p>Rytuksymab uwzględniony jest w zaleceniach leczenia chłoniaka Hodgkina guzkowego z przewagą limfocytów (ICD 10:C81.0) – w nawrocie choroby, w przypadku zmiany zlokalizowanej</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina są następujące</u>:</p> <p>Stadium wczesne choroby, IA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABVD x 2, IFRT 30 Gy. U młodszych osób wyłączenie chemioterapii może skutkować nieznacznie wyższą częstością nawrotów choroby, ale słabszą toksycznością długoterminową.</li> </ul> <p>Stadium pośrednie choroby, I-IIA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABVD x 4, IFRT 30 Gy</li> </ul> <p>Stadium zaawansowane choroby, I-IIA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci &lt;60 r.ż.: ABVD x 8 lub BEACOPP x 8 z zastosowaniem IFRT* 30 Gy* jeśli zmiana większa niż 1,5 cm</li> <li>- pacjenci &gt;60 r.ż.: ABVD</li> </ul> <p>Nawrót choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przypadku pierwszego nawrotu choroby: wysokie dawki DHAP* lub IGEV*; zastosowanie przeszczepu komórek macierzystych pozostaje kwestią wyboru</li> <li>- przeszczep komórek macierzystych o zmniejszonym natężeniu powinien zostać rozważony u osób młodych, pacjentów czułych na chemioterapię, w stanie ogólnym dobrym po wcześniej zastosowanym leczeniu (II-III B)</li> <li>- chemioterapia oparta o gemcytabinę zalecana jest w opiece paliatywnej</li> </ul> <p><u>Rekomendacje dotyczące chłoniaka Hodgkina guzkowego z przewagą limfocytów</u>:</p> <p>Stadium kliniczne IA, grupa niskiego ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- samodzielna radioterapia: 30 Gy IFRT</li> </ul> <p>Inne stadia kliniczne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- postępowanie jest identyczne jak we wszystkich stadiach klinicznych chłoniaka klasycznego, z wyłączeniem stadium IA z grupą niskiego ryzyka</li> </ul> <p>Nawroty choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przypadku zmiany zlokalizowanej, należy zastosować rytuksymab</li> <li>- u pacjentów z bardziej zaawansowanym nawrotem choroby wymagana jest terapia ratująca życie, łączona z rytuksymabem.</li> </ul>
9	Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, Italian Group of Bone	<p>Odnalezione zalecenia <u>nie uwzględniają stosowania rytuksymabu</u> w chorobie Hodgkina.</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina są następujące</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z chorobą we wczesnym stadium, grupa niskiego ryzyka: 3-4 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy</li> <li>- pacjenci z chorobą we wczesnym stadium, grupa niekorzystnego ryzyka: 4-6 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy</li> <li>- pacjenci z chorobą w stadium zaawansowanym: 6-8 x ABVD; stosowanie MOPP nie jest zalecane</li> </ul>

Lp.	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	Marrow Transplantation 2008r. [ISH 2009]	<p>- pacjenci &gt; 65 r.ż. z chorobą we wczesnym stadium: 2-4-6 x ABVD, a następnie IFRT (uwaga analityka: brak określonej dawki promieniowania); przeciwwskazane jest stosowanie BEACOPP ze względu na swoją toksyczność</p> <p>- pacjenci młodszy niż 60-65 r.ż. z nawrotem choroby lub chorobą oporna na zalecane leczenie terapią pierwszej linii, powinni otrzymać chemioterapię drugiej linii, tj. eskalowane dawki IGEV, DHAP lub ICE oraz przeszczep komórek macierzystych</p>
10	German Hodgkin Study Group (GHSG) 2005 r. (GHSG 2005)	<p>Odnalezione zalecenia <u>nie uwzględniają stosowania rytuksymabu we wnioskowanych wskazaniach.</u></p> <p>Wytyczne przytaczają pozytywne wyniki badań dla rytuksymabu w leczeniu „nieklasycznego typu chłoniaka Hodgkina – podtyp z przewagą limfocytów (LPHL – ICD 10: 81.0)</p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenie chłoniaka Hodgkina są następujące:</u></p> <p>- pacjenci z chorobą we wczesnym stadium, grupa niskiego ryzyka: 3-4 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy</p> <p>- pacjenci z chorobą we wczesnym stadium, grupa niekorzystnego ryzyka: 4-6 x ABVD, a następnie IFRT 30 Gy</p> <p>- pacjenci z chorobą w stadium zaawansowanym: ABVD</p> <p>- pacjenci z chorobą pierwotnie progresywną lub nawrotem choroby: chemioterapia o wysokiej dawce (HDCT – high-dose chemotherapy): BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan), DHAP (deksametazon, cytarabina, cysplatyna) oraz autologiczny przeszczep komórek macierzystych</p> <p>- pacjenci z pierwszą diagnozą chłoniaka Hodgkina guzkowego z przewagą limfocytów: IFRT 30 Gy</p> <p>- pacjenci w wieku &gt;60 r.ż.: brak jednoznacznych zaleceń BEACOPP wykazuje przewagę nad schematem COPP/ABVD, ale wywołuje większą toksyczność</p>
11	Australian Government. National Health and Medical Research Council 2005r. (NHMRC 2005)	<p>UWAGA: rekomendacja ta została opublikowana ponad 5 lat temu. Wnioski wynikające z przedstawionych rekomendacji nie zostały do tej pory zaktualizowane.</p> <p>Odnalezione zalecenia <u>nie uwzględniają stosowania rytuksymabu w chorobie Hodgkina.</u></p> <p><u>Rekomendacje dotyczące leczenie chłoniaka Hodgkina są następujące:</u></p> <p>Wczesne stadium chłoniaka Hodgkina</p> <p>Chorobę należy określić pod kątem korzystnych i niekorzystnych właściwości i na tej podstawie określić leczenie. Wszystkie podtypy choroby Hodgkina powinny być leczone za pomocą schematu terapeutycznego, który obejmuje swoim zakresem leczenie śledziony, węzłów chłonnych okolic przepony i aorty przy pomocy chemioterapeutyków i radioterapii bądź niepełnego węzłowego napromieniowania. Zalecany schemat chemioterapii to 4 -6 cykli ABVD.</p> <p>Chłoniak Hodgkina w stadium zaawansowanym</p> <p>Chemioterapia schematem ABVD jest zalecana jako standardowe leczenie i uznana jest za lepszą od MOPP*ABVD lub hybrydowej MOPP/ABV z powodu mniejszej toksyczności. Minimalna ilość cykli wymaganych do podania to 6. Dodatkowo zalecane jest zastosowanie 2 cykli po ukończeniu standardowego leczenia w celu utrzymania odpowiedzi na leczenie choroby.</p> <p>Zaleca się stosowanie schematu BEACOPP* w dawce standardowej u wszystkich pacjentów przed ukończeniem 65 r.ż. z chorobą Hodgkina w stadium zaawansowanym, należących do grupy niekorzystnego ryzyka.</p> <p>Radioterapia nie jest rekomendowana po zastosowaniu ww. chemioterapii jako leczenie rutynowe u pacjentów z nierozległą chorobą Hodgkina, w stadium zaawansowanym, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie.</p> <p>Radioterapia zalecana jest u pacjentów z rozległą chorobą Hodgkina lub u których nie uzyskano całkowitej odpowiedzi na zastosowanie leczenia chemioterapią. W przypadku rozległej choroby należy podać min. 6 cykli chemioterapii.</p> <p>Chłoniak Hodgkina, typ włóknienia guzkowego</p> <p>Stadium I-II A chłoniaka Hodgkina o typie włóknienia guzkowego powinien być leczony przy pomocy radioterapii.</p> <p>Pierwotnie oporna choroba Hodgkina</p> <p>Ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie należy przeprowadzić za pomocą badania tomografii komputerowej i pozytywnej tomografii emisyjnej.</p>

## 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia w zakresie informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych rytuksymabu we wnioskowanych wskazaniach.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Data ostatniego wyszukiwania: 12.05.2014.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących finansowania rytuksymabu we wnioskowanych wskazaniach.

## 4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 14. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych.

	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Podstawowe schematy wymieniany w badaniach*	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	PUO 2013		ABVD, BEACOPP	NEG	Rytuksymabu nie wymienia się w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina. Rytuksymab uwzględniony jest w terapii chłoniaka Hodgkina guzkowego z przewagą limfocytów (ICD 10:81.0)
	NCCN 2013, 2014		ABVD, BEACOPP	NEG	Rytuksymab uwzględniony jest w terapii chłoniaka Hodgkina z przewagą w limfocytów (ICD 10:81.0), zarówno chorobie pierwotnej jak i nawrotowej.
	BHJ 2013		ABVD, BEACOPP	NEG	Wytyczne nie uwzględniają stosowania rytuksymabu we wnioskowanych wskazaniach.
	NCI 2013		ABVD, BEACOPP	NEG	Wytyczne nie uwzględniają stosowania rytuksymabu we wnioskowanych wskazaniach.
	NGC 2012		ABVD, BEACOPP	NEG	
	NGC 2012		ABVD, BEACOPP	NEG	
	CHMG 2010		ABVD, BEACOPP	NEG	
	ESMO 2009, 2011		ABVD, BEACOPP	NEG	Wytyczne nie uwzględniają stosowania rytuksymabu we wnioskowanych wskazaniach. Rytuksymab uwzględniony jest w terapii chłoniaka Hodgkina z przewagą limfocytów (ICD 10:81.0)

## 5. Analiza kliniczna

### 5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analizy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 6 maja 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostały do analizy badania obserwacyjne, oceniające analizowaną interwencję.

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym, rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategia wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

Tabela 15. Kryteria włączenia oraz wykluczenia.

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> - pacjenci z chorobą Hodgkina	-
<u>Interwencja:</u>	-
<u>Komparator:</u> Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania nie odnajdywano badań bezpośrednio porównujących rytuksymab z komparatorem, do analizy włączano badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania:</u> – opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), – rekomendacje finansowe, – badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączono dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdy nie odnajdywano badań RCT z okresem obserwacji umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie, do analizy włączano badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Gdy nie odnajdywano badań obserwacyjnych, do analizy włączano opisy serii przypadków.
<u>Filtry:</u> język angielski oraz polski	-
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: – śmiertelność – odpowiedź na leczenie, – jakość życia, – inne – działania niepożądane.	-

### 5.2. Wyniki analizy klinicznej

Zlecenie MZ obejmowało ocenę podania rytuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81.1 - stwardnienie guzkowe, C81.7 - inna choroba Hodgkina oraz C81.9 - choroba Hodgkina nieokreślona. W dostępnej literaturze medycznej nie odnaleziono ścisłego objaśnienia znaczenia klasyfikacji: C81.9 – choroba Hodgkina nieokreślona.

Według klasyfikacji WHO wnioskowane kody C81.1 oraz C81.7 dotyczą klasycznego typu chłoniaka Hodgkina (cHL), stąd w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono przede wszystkim publikacje oceniające skuteczność rytuksymabu w leczeniu cHL.

Rytuksymab w leczeniu choroby Hodgkina był już przedmiotem oceny Agencji: „Leczenie choroby Hodgkina przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), nr: AOTM-OT-0431-19/2011 przeprowadzono aktualizację wyszukiwania (data odcięcia: 03.04.2012 r.). W powyższym raporcie ocenie podlegało podanie rytuksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Hodgkina, bez wyszczególnienia podtypów i kodów ICD 10, stąd analiza kliniczna obejmowała kod ICD-10: C81 chroba Hodgkina wraz z wszystkimi rozszerzeniami tj. rozpoznanie szersze niż obecnie oceniane. W niniejszym raporcie ograniczono się do przedstawienia wyników z raportu AOTM-OT-0431-19/2011 dotyczących leczenia cHL (pełna analiza kliniczna, z uwzględnieniem nieklasycznego typu chłoniaka Hodgkina (w tym LPHL) zawarta jest na str. 38-45 powyższego raportu) oraz aktualizacji wyników przedstawionej analizy klinicznej.

Na drodze przeglądu baz danych nie odnaleziono opublikowanych badań RCT ani metaanaliz oceniających skuteczność rytuksymabu we wnioskowanych wskazaniach.

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny – Saini 2011, w którym oceniano zastosowanie rytuksymabu w leczeniu cHL oraz LPHL.

Dodatkowo zidentyfikowano 1 publikację raportującą wyniki badania II fazy dotyczącą stosowania rytuksymabu w skojarzeniu ze schematem ABVD w leczeniu nowozdiagnozowanego klasycznego chłoniaka Hodgkina (cHL) (Younes 2012).

Dodatkowo, skrótowo przedstawiono:

wyniki badania II fazy (publikacja Advani 2014), w którym oceniano skuteczność rytuksymabu u chorych z chłoniakiem nieklasycznym, guzkowym z przewagą limfocytów. Rozpoznanie to zawiera się w kodzie ICD 10:C81.0, które nie stanowi przedmiotu obecnego zlecenia MZ;

- wyniki badania II fazy (publikacja Gopel 2010), oceniającym skuteczność schematu GCDR (gemcytabina, karboplatyna, dekasametazon, rytuksymab) w leczeniu nawrotowego chłoniaka.

Odnalezione publikacje raportują wyniki badań obserwacyjnych, stąd oparte na nich wnioskowanie jest ograniczone.

### **Saini 2011**

Wykonano przegląd literatury w celu odnalezienia badań dotyczących zastosowania rytuksymabu w leczeniu cHL oraz LPHL. W ramach zastosowania rytuksymabu w leczeniu cHL odnaleziono jedynie dwa badania II fazy – Younes 2003 oraz Schulz 2008 oraz 4 opisy przypadków.

Antygen CD20 występuje prawie u wszystkich pacjentów LPHL lecz w znacznej mniejszości u pacjentów z cHL. Wyniki odnalezionych badań wskazują, iż u pacjentów z pozytywną ekspresją CD20 rytuksymab jest terapią uzasadnioną. W odniesieniu do cHL, autorzy przeglądu zwracają uwagę, iż rytuksymab w dotychczas przeprowadzonych badaniach (jedynie badania obserwacyjne) był stosowany z dobrą skutecznością, niemniej jego rola w leczeniu cHL pozostaje nadal niejasna, w związku z tym podanie powinno pozostać ograniczone do badań klinicznych. Ze względu na brak skutecznych terapii ratunkowych w leczeniu nawrotowego cHL z ekspresją CD20 wskazane są dalsze badania nad skutecznością rytuksymabu. Uwzględnione w przeglądzie badania II fazy dla leczenia cHL zostały włączone i przedstawione w niniejszej analizie.

### **Younes 2012**

#### **Rozpoznanie cHL**

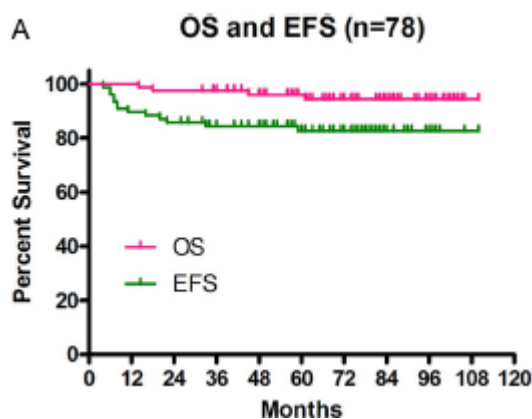
W badaniu oceniano skuteczność terapii skojarzonej: rytuksymab, doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna (RABVD) u pacjentów z zaawansowanym, klasycznym typem chłoniaka Hodgkina (cHL), nieleczonych dotąd chemioterapią. Rytuksymab podawano w dawce 375mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 6 kolejnych tygodni oraz standardowe dawki ABVD przez 6 cykli. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń/okresu bez powikłań (ang. event free survival EFS).

Do badania zakwalifikowano 85 pacjentów. Ostatecznie do badania włączono 78 pacjentów, u których oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo zastosowanego leczenia (którym podano przynajmniej jedną dawkę RABVD).

Wyniki:

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 68 miesięcy (26-110) 5 letni EFS oraz OS odnotowano odpowiednio u 83% (95% CI, 72%-90%) i 96% (95% CI, 88%-99%) pacjentów. Szczegóły przedstawia poniższy wykres.



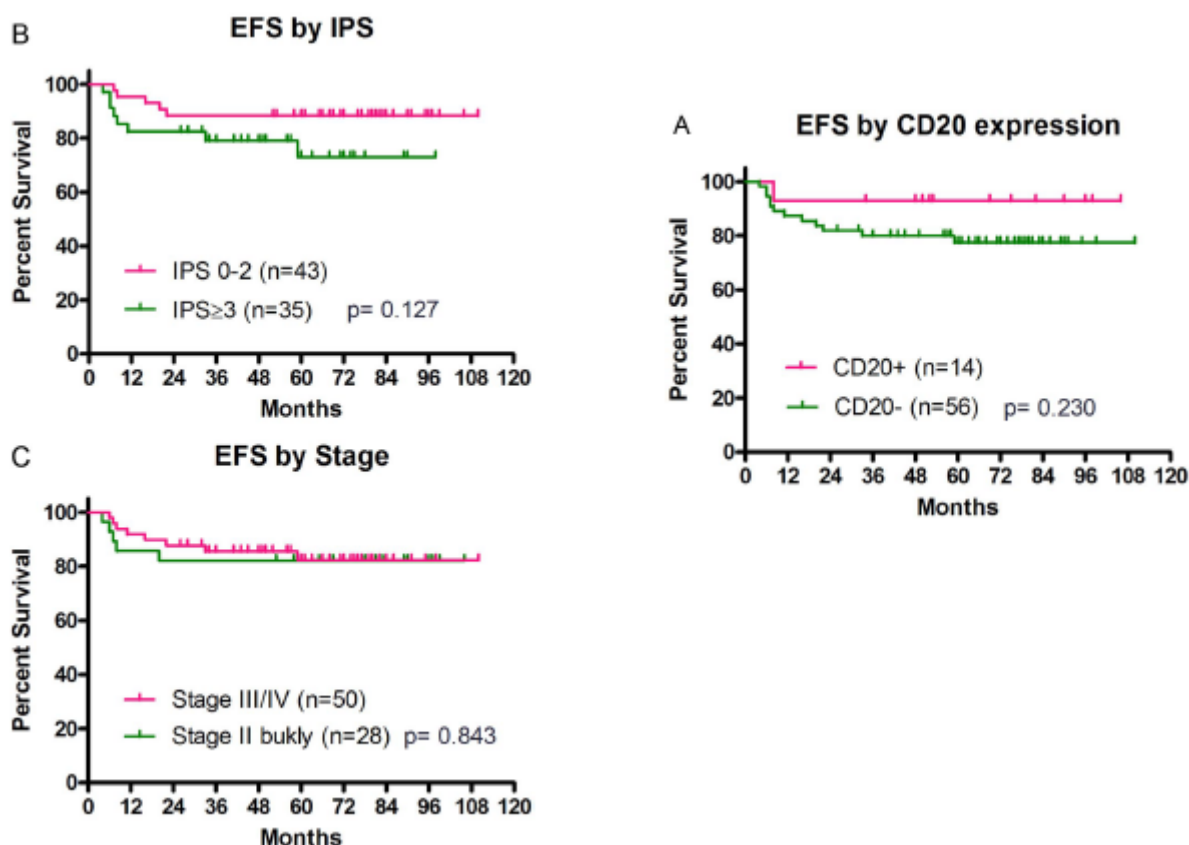


Rysunek 1. Odstki 5 letniego EFS oraz OS u pacjentów z zaawansowanym cHL leczonych schematem RABVD (na podstawie badania Younes)

EFS analizowano również ze względu na stopień zaawansowania choroby (kryteria Ann Arbor), IPS (International Prognostic Score) oraz ekspresję CD20 na komórkach H/RS. Pacjenci wykazywali 5 letni EFS na poziomie:

- 82 i 82% w II i III/IV stadium choroby,
- 88% (95% CI, 74%-95%) z IPS 0-2 (n=35), 73% (95% CI, 50%-86%) z IPS > 2 (n=43)
- 93% w grupie CD<sup>+</sup> i 77% CD<sup>-</sup> i (ekspresję CD20 oceniano u 70 pacjentów; n CD20<sup>+</sup> =14 (20%), n CD20<sup>-</sup> =56 (80%))

Szczegóły przedstawiają poniższe wykresy.



Rysunek 2. 5 letni EFS ze względu na stadium choroby (kryteria Ann Arbor), IPS oraz ekspresję CD20 na komórkach H/RS

Advani 2014

#### Rozpoznanie – LPHL (ICD 10: C81.0)

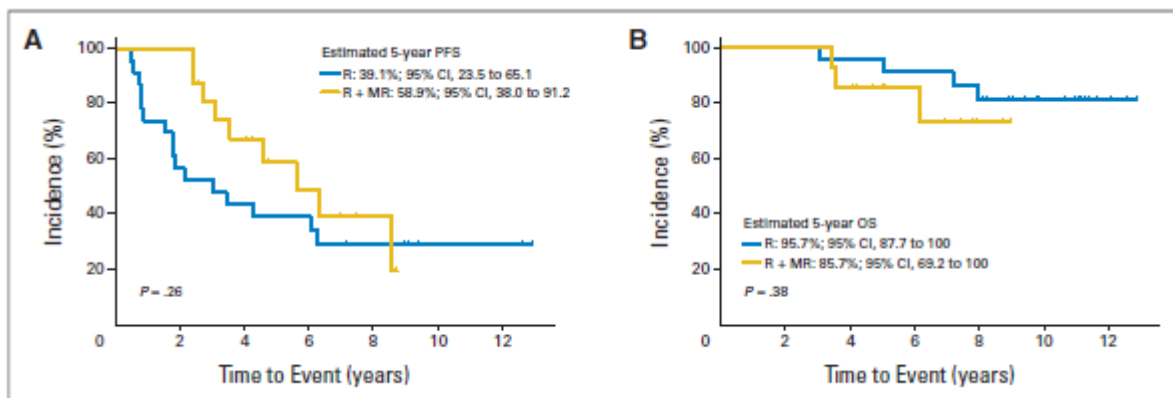
W otwartym badaniu II fazy oceniano pacjentów z LPHL zarówno leczonych (n=18) jak i nieleczonych (n=21). Według protokołu wstępnego rytuksymab w dawce 375mg/m<sup>2</sup> podawano dożylnie raz w tygodniu

przez 4 kolejne tygodnie (R) 23 pacjentom (leczenie indukujące). Następnie, po zmianie protokołu 16 pacjentów włączono do dodatkowego leczenia podtrzymującego rytuksymabem ( $375\text{mg}/\text{m}^2$  raz na 4 tygodnie, co 6 miesięcy przez 2 lata (grupa R + MR)). Ogółem do badania włączono 39 pacjentów: 23 w grupie R, 16 w grupie R + MR. Piewrszorzędowy i drugorzędowe punkty końcowe stanowił odpowiednio czas wolny od progresji choroby (PFS) oraz całkowita odpowiedź na leczenie (CR).

Mediana wieku pacjentów nieleczonych wynosiła 38 lat (17-63). Mediana wieku pacjentów poddanych już wcześniej leczeniu wynosiła 44 lata (18-71). 18 pacjentów otrzymało wcześniejsze leczenie.

Wyniki:

U wszystkich pacjentów odnotowano odpowiedź na leczenie (ORR=100%): u 26 całkowitą (CR=67%) oraz częściową u 13 pacjentów (33%). Nie zaobserwowano różnic i.s. między pacjenami wcześniej leczonymi a nieleczonymi. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej odpowiednio 9,8 roku (3,0 – 12,8 roku) i 5 lat (2,5 – 8,9) w grupie R oraz grupie R + MR, nie odnotowano i.s. różnic w ocenie PFS (3 lata w grupie R vs. 5,6 w grupie R + MR,  $p=0,26$ ). Nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego. Szacowane 5 letnie OS oraz PFS w grupie R vs R + MR wyniosło odpowiednio: 39,1% (95% CI, 23,5 – 65,1) i 95,7% (95% CI, 87,7 - 100) vs. 58,9% (95% CI, 38,0 – 91,2) i 85,7% (95% CI, 69,2 - 100). Szczegóły przedstawiają poniższe wykresy.



Rysunek 3. 5-letnie PFS oraz OS w grupie R vs R + MR.

U 9 pacjentów z 23 pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby, odnotowano transformację do agresywnego chłoniaka B-komórkowego (6 z tych pacjentów w momencie włączenia do badania).

Nie odnotowano występowania zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia.

## Gopal 2010

### Rozpoznanie – chłoniak nawrotowy/oporny na leczenie

W wieloośrodkowym badaniu II fazy oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu: gemcytabina (G), karboplatyna (C), deksametazon (D) i rytuksymab (R) jako terapii ratunkowej w leczeniu chłoniaka. Do badania zakwalifikowano pacjentów z wcześniej leczoną chorobą nowotworową układu limfatycznego. Ostatecznie w badaniu oceniano 51 dorosłych pacjentów zaawansowanym chłoniakiem (88% stadium III/IV), w tym 14 z chorobą Hodgkina (w publikacji nie wyszczególniono podtypów choroby), 11 z chłoniakiem grudkowym (FL), 8 z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), 7 z chłoniakiem komórek płaszcz (MCL), 4 z chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL), 3 z chłoniakiem z obwodowych limfocytów T (PTCL), 3 z chłoniakiem z małych limfocytów B (SLL), 1 z chłoniakiem limfoplazmacytowym (LPL). Mediana wieku pacjentów wynosiła 58 lat (19-79). Pacjentom podano od 2 do 4, 21 dniowych cykli G ( $1000\text{mg}/\text{m}^2$ , dzień 1 i 8), C (AUC=5, dzień 1), D (40mg/dobę, dni 1–4) i R ( $375\text{mg}/\text{m}^2$ , dzień 8 u pacjentów z pozytywną ekspresją CD20).

Wyniki:

3 letni OS i PFS osiągnięto odpowiednio u 66% (95% CI 50–79%) i 31% (95% CI 18–44%) pacjentów. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 67% (95% CI, 54–80%) pacjentów, w tym całkowitą u 31% (95% CI, 19–44%). W grupach pacjentów z zdiagnozowanym HL, pacjentów kwalifikujących się do transplantacji komórek macierzystych oraz z chorobą oporną leczenie dotychczas stosowaną chemioterapią, odpowiedź wystąpiła odpowiednio u 12 z 14 pacjentów (86%, 95% CI, 67-100%), u 16 z 17 (94%, 95% CI 83–100%), u 15 z 28 (54%, 95% CI 34–71%). Na końcu okresu obserwacji, przy medianie wynoszącej 2,4 roku, 34 pacjentów pozostało przy życiu, z których u 16 nie odnotowano progresji choroby. 15 pacjentów zmarło na skutek progresji choroby. U 2 pacjentów zgon związany był z procedurą transplantacyjną.

Zaburzenia hematologiczne 4 i 3 stopnia obserwowano odpowiednio u 10 (22%) i 39 (76%) pacjentów. Nie odnotowano wystąpienia krwotoków, infekcji zagrażających życiu oraz zgonów związanych z zastosowanym leczeniem. Zdarzenia niehematologiczne 4 stopnia obserwowano u 2 pacjentów: poważną depresję i zmęczenie oraz zator tętnicy płucnej.

### 5.2.1. Informacje z raportu AOTM-OT-0431-19/2011

Zgodnie z przyjętymi założeniami, w niniejszym opracowaniu ograniczono się do przedstawienia wyników z raportu AOTM-OT-0431-19/2011 dotyczących leczenia cHL. Pełna analiza kliniczna, z uwzględnieniem nieklasycznego typu chłoniaka Hodgkina (w tym LPHL), zawarta jest na str. 38-45 powyższego raportu.

Do analizy klinicznej raportu AOTM-OT-0431-19/2011 włączono 5 otwartych jednoramiennych badań klinicznych II fazy (Ekstrand 2003, Eichenauer 2011, Rehwald 2003/Schulz 2008, Oki 2007, Kasamon 2012) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu u chorych na chorobę Hodgkina. Dodatkowo odnaleziono jedno badanie pilotażowe (Younes 2003).

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

W badaniach Ekstrand 2003 i Eichenauer 2011 oceniano pacjentów z LPHL (szczegółowe wyniki przedstawione w raporcie AOTM-OT-0431-19/2011). W badaniu Rehwald 2003/Schulz 2008 oceniano pacjentów chorych zarówno na cHL, jak i na LPHL, u których minimum 30% komórek nowotworowych wykazywało ekspresję antygenu CD20 na swej powierzchni. Do badań Younes 2003 i Oki 2007 włączono chorych z nawracającym lub opornym cHL. Badanie Kasamon 2012 obejmowało nowozdiagnozowanych pacjentów z cHL. Szczegółowy opis wszystkich włączonych badań przedstawiono na str. 34-37 raportu nr AOTM-OT-0431-19/2011.

**Rehwald 2003, Schulz 2008 (7-letni follow-up)** – R: 375mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie, pacjenci z LPHL po pierwszej lub kolejnej wznowie, lub w stanie progresji choroby, po minimum jednej przebytej terapii, przynajmniej 30% komórek guza musiało być pozytywnych wobec CD20

Włączono 21 pacjentów z LPHL, jednakże diagnoza LPHL potwierdzona przez patologa miała miejsce w 15 przypadkach (71%), pozostali pacjenci zostali wykluczeni z oceny odpowiedzi na leczenie, TTP i OS. Spośród 6 wykluczonych z analizy pacjentów u 4 zdiagnozowano cHL (z pozytywną ekspresją CD20), natomiast u 2 odnotowano transformację nowotworu do TCRBCL (*ang. T-cell rich B-cell lymphoma*). Wszyscy ci pacjenci również poddani zostali leczeniu. Mediana czasu od pierwszej diagnozy wynosiła 12 lat (zakres 0,5-21 lat). W czasie włączania do badania mediana ilości nawrotów wynosiła 2 (zakres 1-3). 9 z 15 pacjentów (60%) było w stadium I/II, pozostałych 6 pacjentów (40%) w stadium III/IV. Wyniki badania zaprezentowane zostały w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki badania Schulz 2008

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

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

W grupie cHL spośród 4 pacjentów 2 było w stadium II i 2 w stadium IV. 3 z nich osiągnęło CR. Natomiast dwaj pacjenci z zaawansowanym IV stadium TCRBCL uzyskali korzyść z leczenia – do czasu jego zakończenia wykazali CR trwający 73 oraz 70 miesięcy.

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

Źródło: Schulz 2008

### Monoterapia - rozpoznanie cHL

Younes 2003 – R: 375mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 6 kolejnych tygodni, pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie cHL po minimum dwóch wcześniejszych kursach leczenia niezależnie od obecności CD20 na komórkach H/RS, przed transplantacją szpiku lub komórek macierzystych lub niekwalifikowalnych do tych procedur, ze zmianą mierzalną i udowodnionym histologicznie cHL.

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

Tabela 17. Wyniki badania Younes 2003

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

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

U 7 pacjentów przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem obserwowano gorączkę i pocenie się. Te objawy ustąpiły u 6 z nich po podaniu rytuksymabu (2 pacjentów nie wykazywało ekspresji CD20 na komórkach H/RS). 3 z tych 6 pacjentów osiągnęło również kliniczną remisję, a pozostali 3 – stabilizację choroby. Jeden pacjent cierpiał na ostre swędzenie skóry, które całkowicie ustąpiło po dwóch podaniach rytuksymabu pomimo, iż pacjent ten nie uzyskał żadnej odpowiedzi klinicznej po ukończeniu wszystkich podań leku.

Źródło: Younes 2003

### Terapia skojarzona – rozpoznanie cHL

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

Do badania ostatecznie zakwalifikowano 33 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 32 lata (zakres 19-81 lat), 9% (3 pacjentów) było w wieku powyżej 60 lat. Przed rozpoczęciem badania wszyscy mieli

zdiagnozowany cHL i przebyli minimum 2 cykle leczenia, mediana ilości wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres 2-7). Biopsja guzów wykazały histologię postaci mieszanej (ang. mixed cellularity classical HL - MCCHL) w 2 przypadkach oraz stwardnienie guzkowe (ang. nodular sclerosis classical HL- NSCHL) w 29 przypadkach, pozostałe 2 przypadki oceniono jako cHL bez klasyfikacji z powodu rozległej nekrozy. 15% pacjentów (5 osób) wykazywało CD20+, 82% (27 przypadków) CD20-, natomiast w 1 przypadku nie udało się tego ocenić. Wyniki badania prezentuje tabela poniżej.

Tabela 18. Wyniki badania Oki 2007.

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

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

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

Mediana czasu FFS (ang. Failure Free Survival – przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia) wynosiła 2,7 miesiąca (zakres 0,9-18,3 miesiąca). Długość FFS była podobna u pacjentów, którzy przeszli autologiczny przeszczep komórek macierzystych oraz u tych, którzy nie byli poddani tej procedurze (p=0,78), z medianą odpowiednio 3,6 i 2,3 miesiąca. Pacjenci odpowiadający na terapię wykazali medianę czasu trwania odpowiedzi na poziomie 3,7 miesiąca (zakres 0,4-16,9).

Źródło: Oki 2007

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

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

Tabela 19. Wyniki uzyskane w badaniu Kasamon 2012.

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

Po 6 cyklach 39 z 48 pacjentów (81%) uzyskało CR, 7 (15%) PR, 1 SD i 2 PD. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącym 33 miesiące (zakres 11-56) u pacjentów 'bez zdarzenia', 42 nadal żyło w remisji.

Pacjenci z IPS  $\leq 2$  wykazywali 3 letni EFS na poziomie 79% (CI: 47-93%), natomiast z IPS  $\geq 3$  mieli 3 letni EFS na poziomie 76% (CI: 43-92%).

Źródło: Kasamon 2012 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

### 5.2.1.1. Podsumowanie z raportu AOTM-OT-0431-19/2011

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach Pubmed, Embase oraz The Cochrane Library nie wyszukano badań porównawczych III fazy z zastosowaniem rytuksymabu u chorych na chorobę Hodgkina. Odnaleziono jedynie 6 badań jednoramiennych II fazy i wobec braku dowodów wyższej jakości wyniki tych prób klinicznych zostały przedstawione w niniejszym raporcie. Przy ocenie włączonych do analizy badań klinicznych należy jednak zwrócić uwagę na podstawowe ograniczenie, jakim jest fakt, że badania te są badaniami II fazy, nieporównawczymi, jednoramiennymi, a więc nie można na ich podstawie jednoznacznie zinterpretować efektywności klinicznej ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Poza tym, w toku prowadzenia oceny dostępnych dowodów analitycy AOTM zidentyfikowali inne ich ograniczenia, m.in.

- mało liczne populacje włączone do badań – od kilkunastu do maksymalnie około 50 osób;
- brak definicji punktów końcowych w niektórych badaniach lub definicje zgodne z International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas, zatem niedostosowane do oceny odpowiedzi leczenia chłoniaków Hodgkina, np. badanie Ekstrand 2003;
- dawka substancji leczniczej oraz schemat jej podawania nieoptymalizowane pod kątem leczenia chłoniaków Hodgkina;
- trudna do określenia homogeniczność włączonych do badań populacji – np. w badaniu Eichenauer 2011 brak kryteriów wykluczenia;
- okres obserwacji w badaniach, szczególnie nad pacjentami wcześniej nieleczonymi lub nowozdiagnozowanymi, wydaje się zbyt krótki do przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej, jeśli weźmie się pod uwagę długi, często kilkuletni lub nawet kilkudziesięcioletni przebieg choroby;
- informacje na temat bezpieczeństwa często przedstawione są w sposób skrótowy, część publikacji w ogólnie podaje informacji na ten temat, np. badanie Younes 2003;

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

**Tabela 20. Odpowiedzi na leczenie uzyskiwane w poszczególnych badaniach uwzględnionych w raporcie AOTM-OT-0431-19/2011 dla populacji pacjentów cHL.**

	ORR	CR + CRu	PR
<b>Monoterapia:</b>			
<i>Rehwald 2003/Schulz 2008</i> (pacj. z LPHL i cHL po min. 1 przebytej terapii)	14/15 (93%) u pacjentów z LPHL cHL: brak danych	tylko CR: 8/15 (53%) u pacjentów z LPHL CR: 3/4 (75%)	6/15 (40%) u pacjentów z LPH cHL: brak danych
<i>Younes 2003<sup>^</sup></i> (pacj. z cHL po min. 2 przebytych terapiach)	5/22 (23%)	tylko CR: 1/22 (5%)	4/22 (18%)
<b>Terapia skojarzona:</b>			
<i>Oki 2007 – R + Gemcytabina<sup>^</sup></i> (pacj. z cHL po min. 2 przebytych terapiach)	16/33 (48%)	5/33 (15%)	11/33 (33%)
<i>Kasamon 2012 – R + ABVD<sup>^</sup></i> (pacj. z cHL nowozdiagnozowani w st. II-IV)	46/49 (94%)	tylko CR: 39/49 (80%)	7/49 (14%)
*badanie dotyczy rozpoznania zakwalifikowanego do kodu ICD:10 C80.0, nie ujęto w niniejszym zleceniu			
<sup>^</sup> wnioskowane wskazanie zawiera się w populacji ujętej w badaniu.			

## 5.3. Bezpieczeństwo

### Younes 2012

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem zaliczono: neutropenię (23 pacjentów tj. 23%), zmęczenie (7 pacjentów tj. 9%) oraz nudności (6 pacjentów tj. 8%). U 1 pacjenta odnotowano przedłużoną cytopenię po 5 cyklach RAVBD, z związku z czym nie przeprowadzono 6. cyklu leczenia. U jednego pacjenta odnotowano również wystąpienie zapalenia płuc wywołanego przez

*Pneumocystis jiroveci* po trzecim cyklu chemioterapii. Wszyscy włączeni pacjenci otrzymywali leczenie wstępne z zastosowaniem leków przeciwwymiotnych.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa włączono opis 2 pacjentów, u których podczas wlewu rytuksymabu odnotowano wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych.

**Passalia 2013** – opis dwóch pacjentów z chłoniakiem niezarnicznym (stadium IV) z naciekami szpiku kostnego i zajęciem krwi obwodowej, u których wystąpiły zaburzenia sercowo-naczyniowe podczas wlewu rytuksymabu. W obu przypadkach rytuksymab podawany był w polichemioterapii, przy czym rytuksymab podawano z kilkudniowym przesunięciem w celu uniknięcia wystąpienia poważnego zespołu uwalniania cytokin.

U pacjenta z zdiagnozowanym chłoniakiem z małych limfocytów, natychmiast po wlewie rytuksymabu wystąpiło migotanie przedsionków. U drugiego pacjenta, z chłoniakiem z komórek płaszczka, podczas wlewu rytuksymabu wystąpił ból w klatce piersiowej z towarzyszącą gorączką i dreszczami. W obu przypadkach, zauważono korelację między nawrotem objawów a prędkością wlewu rytuksymabu. Choć u obu pacjentów odnotowano obciążenie kilkoma czynnikami ryzyka chorób układu krążenia, we wstępnej ocenie układu krążenia wykluczono wystąpienie zaburzeniem czynności serca.

W opinii autorów, patogenezę zdarzeń sercowo-naczyniowych opisanych w czasie infuzji rytuksymabu pozostaje niejasna. wskazując przy tym na potencjalnie znaczenie uwalniania cytokin z komórek B (na skutek aktywności rytuksymabu) oraz nieujawnione, istniejące uprzednio uszkodzenia serca. W związku z opisanymi wynikami, w oparciu o doświadczenie kliniczne i zasady dobrej praktyki klinicznej autorzy publikacji wskazują, iż pomimo dobrego profilu bezpieczeństwa rytuksymabu, u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego konieczne jest wykonanie dokładnej oceny kardiologicznej, w celu wykrycia nieujawnionych chorób serca.

### 5.3.1. Informacje z raportu AOTM-OT-0431-19/2011

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

#### Monoterapia - rozpoznanie cHL

**Younes 2003** – R: 375mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 6 kolejnych tygodni, pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie cHL po minimum dwóch wcześniejszych kursach leczenia niezależnie od obecności CD20 na komórkach H/RS, przed transplantacją szpiku lub komórek macierzystych lub niekwalifikowanych do tych procedur, ze zmianą mierzalną i udowodnionym histologicznie cHL.

Publikacja nie przedstawia danych na temat bezpieczeństwa stosowanej terapii.

#### Terapia skojarzona – rozpoznanie cHL

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

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

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

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

Koniecznych było łącznie 27 hospitalizacji 16 pacjentów w czasie 2 miesięcy po chemioterapii z powodu gorączki neutropenicznej (7 przypadków), infekcji niezwiązanej z neutropenią (9 przypadków), zakrzepicy (4 przypadki), toksyczności w obrębie płuc (3 przypadki) i innych (4 przypadki). Nie stwierdzono infekcji

wirusowych. Infekcje występowały w nasileniu stopnia 3 lub mniejszego z dwoma wyjątkami: jeden pacjent rozwinął sepsę bez neutropenii i zmarł, jeden pacjent – infekcję z neutropenii w stopniu 4, którą wyleczono.

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

### **Opracowania wtórne:**

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

#### **Boye et al. 2003**

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

Źródło: Boye 2003

#### **Kimby 2005**

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

Źródło: Kimby 2005

#### **Mohrbacher A. 2005**



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

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

Źródło: **Mohrbacher 2005**

**Aksoy S., et al. 2009**

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

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

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

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

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

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

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

### 5.3.2. Informacje na podstawie ChPL produktu leczniczego MabThera

Doświadczenie dotyczące pacjentów z chłoniakami niezziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu MabThera w leczeniu chłoniaków niezziarniczych i przewlekłej białaczki limfocytowej został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w

badaniach klinicznych oraz badaniach porejestracyjnych typu PMS (ang. Post-marketing surveillance). U tych pacjentów w leczeniu stosowano produkt MabThera albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią.

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) leku u pacjentów otrzymujących produkt MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1% po 8 dawkach produktu MabThera.

Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się: działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), infekcje, zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Do innych odnotowanych poważnych działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową (PML).

Częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych dla produktu MabThera w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią podsumowano w Tabeli 1. W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Występowanie zdefiniowano, jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ). Działanie niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań porejestracyjnych, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”.

**Tabela 21. Polekowe działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią.**

Klasyfikacja	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana <sup>8</sup>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, <sup>+</sup> zapalenie oskrzeli	posocznica, <sup>+</sup> zapalenie płuc, <sup>+</sup> infekcje z gorączką, <sup>+</sup> półpasiec, <sup>+</sup> zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, <sup>+</sup> ostre zapalenie oskrzeli, <sup>+</sup> zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B <sup>1</sup>		poważne infekcje wirusowe <sup>2</sup> zakażenia wywołane Pneumocystis jiroveci	PML	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, <sup>+</sup> neutropenia z gorączką, <sup>+</sup> trombocytopenia	niedokrwistość, <sup>+</sup> niedokrwistość plastyczna, <sup>+</sup> granulocytopenia	zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia		przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy <sup>3</sup>	późna neutropenia <sup>3</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy	nadwrażliwość		anafilaksja	zespół lizy guza <sup>4</sup> , zespół uwolnienia cytokin <sup>4</sup> , choroba posurowicza,	związana z wlewem ostra odwracalna małopłytkowość <sup>4</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia				
Zaburzenia psychiczne			depresja, nerwowość			
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój	zaburzenia smaku		neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzewego <sup>5</sup>	neuropatia nerwów czaszkowych, utrata innych zmysłów <sup>5</sup>
Zaburzenia oka		zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek			ciężka utrata widzenia <sup>5</sup>	
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne, ból ucha				utrata słuchu <sup>5</sup>

Klasyfikacja	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną <sup>8</sup>
Zaburzenia serca		+zawał serca <sup>4,6</sup> , arytmia, +migotanie przedsionków, tachykardia, +zaburzenia sercowe	+niewydolność lewokomorowa, +częstoskurcz nadkomorowy, +częstoskurcz komorowy, +dławica piersiowa, +niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia	ciężkie zdarzenia sercowe <sup>4,6</sup>	niewydolność serca <sup>4,6</sup>	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, hipotonia ortostaticzna, niskie ciśnienie			zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklastyczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddech., klatki piersiowej i śródpiersia		skurcz oskrzeli <sup>4</sup> , choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa	astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja	śródmiaższowa choroba płuc <sup>7</sup>	niewydolność oddechowa <sup>4</sup>	nacieki płucne,
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła	powiększenie obwodu brzucha		perforacja żołądka lub jelit <sup>7</sup>	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, +łysienie	pokrzywka, potliwość, poty nocne, +choroby skóry			poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella) <sup>7</sup>	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek <sup>4</sup>	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, +zmęczenie, +dreszcze, +niewydolność wielonarządowa <sup>4</sup>	ból w miejscu wkłucia			
Badania diagnostyczne	obniżony poziom IgG					

W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniało działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych symbolem „+”, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane (≥ stopnia 3 wg kryteriów toksyczności NCI). Odnotowano jedynie najwyższe częstości występowania obserwowane w badaniach

<sup>1</sup> w tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu R-FC w u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL

<sup>2</sup> patrz również poniżej, punkt „Zakażenia”

<sup>3</sup> patrz również poniżej punkt „Hematologiczne działania niepożądane”

<sup>4</sup> patrz również poniżej punkt „Działania niepożądane związane z wlewem”. Przypadki zakończone zgonem zgłaszane rzadko

<sup>5</sup> objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii nerwów czaszkowych. Pojawiały się w różnym okresie, nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia produktem MabThera.

<sup>6</sup> obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoxycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem.

<sup>7</sup> w tym przypadki zakończone zgonem.

<sup>8</sup> częstość nieznaną (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych)

Niżej wymienione jednostki zostały odnotowane, jako działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych, przy czym stwierdzono zbliżoną lub mniejszą częstość występowania w ramieniu terapeutycznym produktu MabThera w porównaniu z ramionami kontrolnymi: toksyczność hematologiczna, zakażenia związane z neutropenią, zakażenia dróg moczowych, zaburzenia czucia, gorączka.

#### Działania niepożądane związane z wlewem

Objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, najczęściej podczas pierwszego wlewu i zazwyczaj w czasie od jednej do dwóch godzin od jego rozpoczęcia. Na objawy te składały się głównie gorączka, dreszcze oraz sztywność mięśniowa. Do innych objawów zaliczono zaczerwienienie twarzy, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wymioty, nudności, pokrzywkę/wysypkę, zmęczenie, ból głowy,

podrażnienie gardła, nieżyt nosa, świąd, ból, tachykardię, nadciśnienie, spadek ciśnienia, duszność, dyspepsję, osłabienie i cechy zespołu lizy guza. Ciężkie działania niepożądane związane z wlewem (takie jak skurcz oskrzeli czy spadek ciśnienia) wystąpiły w do 12% przypadków. Dodatkowymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w niektórych przypadkach były: zawał serca, migotanie przedsionków, obrzęk płuc i ostra odwracalna trombocytopenia. Pogorszenie dotyczące uprzednio istniejących chorób serca, takich jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność krążenia czy ciężkie zdarzenia sercowe (niewydolność serca, zawał serca, migotanie przedsionków), obrzęk płuc, niewydolność wielonarządowa, zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin, niewydolność nerek i niewydolność oddechowa rejestrowane były z mniejszą lub nieokreśloną częstością. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie po kolejnych infuzjach i wynosi <1% pacjentów w 8. cyklu leczenia produktem MabThera (lub zawierającym produkt MabThera).

#### Zakażenia

Produkt MabThera powoduje spadek liczby limfocytów B u około 70–80% pacjentów, przy czym obniżenie poziomu immunoglobulin w surowicy występuje u mniejszości pacjentów. W badaniach randomizowanych odnotowano większą częstość występowania półpaśca oraz zakażeń miejscowych wywołanych przez drożdżaki w ramieniu zawierającym produkt MabThera. Ciężkie zakażenia obserwowano u około 4% pacjentów leczonych produktem MabThera w monoterapii. Większa częstość występowania wszystkich rodzajów zakażeń, w tym zakażeń stopnia 3. i 4., w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowana była podczas leczenia podtrzymującego produktem MabThera w okresie do 2 lat. Nie stwierdzono skumulowanej toksyczności dotyczącej zakażeń w ciągu 2 lat leczenia. Ponadto podczas leczenia produktem MabThera odnotowano również inne poważne zakażenia wirusowe, zarówno nowe, reaktywowane, jak i ich zaostrzenia, z których część zakończyła się zgonem. Większość pacjentów otrzymywała produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub jako część leczenia polegającego na przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Przykładami wyżej wymienionych ciężkich zakażeń wirusowych są zakażenia wywołane przez wirusy z grupy Herpes (wirus cytomegalii, wirus ospy wietrznej-półpaśca oraz wirus opryszczki), wirus JC (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML)) oraz wirus zapalenia wątroby typu C. W badaniach klinicznych zgłaszano również przypadki zakończonej zgonem PML, które występowały po progresji choroby i ponownym leczeniu. Obserwowane były przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, które występowały najczęściej u pacjentów otrzymujących produkt MabThera w skojarzeniu z cytotoksyczną chemioterapią. U chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL częstość zakażeń stopnia 3. i 4. wirusem zapalenia wątroby typu B (reaktywacje i pierwotne zakażenia) wynosiła 2% w grupie otrzymującej R-FC w porównaniu do 0% w grupie FC. Wśród pacjentów z istniejącym uprzednio mięsakiem Kaposiego poddanych działaniu produktu MabThera obserwowano progresję nowotworu. Przypadki te wystąpiły u osób z niezatwierdzonymi wskazaniami, a większość pacjentów była HIV dodatnia.

#### Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego

W badaniach klinicznych, w których stosowano produkt MabThera w monoterapii w okresie 4 tygodni, nieprawidłowości hematologiczne występowały u mniejszości pacjentów i były zazwyczaj łagodne i odwracalne. Ciężką neutropenię (stopnia 3. i 4.) odnotowano u 4,2%, niedokrwistość u 1,1%, a małopłytkowość u 1,7% pacjentów. Podczas leczenia podtrzymującego produktem MabThera trwającego do 2 lat leukopenia (5% wobec 2%, stopień 3. i 4.) oraz neutropenia (10% wobec 4%, stopień 3. i 4.) odnotowywane były z większą częstością niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania małopłytkowości była mała (<1%, stopień 3. i 4.) i nie różniła się pomiędzy ramionami terapeutycznymi. W czasie trwania leczenia w badaniach dotyczących produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią, leukopenia stopnia 3. i 4. (R-CHOP 88% wobec CHOP 79%, R-FC 23% wobec FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% wobec CVP 14%; R-CHOP 97% wobec CHOP 88%, R-FC 30% wobec FC 19% u wcześniej nieleczonych chorych z PBL), pancytopenia (R-FC 3% wobec FC 1% u wcześniej nieleczonych chorych z PBL) były zwykle raportowane częściej niż w przypadku stosowania samej chemioterapii. Większa częstość występowania neutropenii u pacjentów otrzymujących produkt MabThera oraz chemioterapię nie była jednak związana z częstszym występowaniem zakażeń i zarażeń pasożytniczych w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko chemioterapią. W badaniach u chorych na PBL wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wykazano, że u do 25% pacjentów leczonych schematem R-FC wystąpiła przedłużająca się neutropenia (definiowana, jako liczba neutrofilii utrzymująca się na poziomie poniżej  $1 \times 10^9/L$  między 24 a 42 dniem po podaniu ostatniej dawki) lub neutropenia pojawiająca się z opóźnieniem (definiowana, jako liczba neutrofilii poniżej  $1 \times 10^9/L$  później, niż 42 dni po podaniu ostatniej dawki u pacjentów, u których wcześniej nie występowała przedłużająca się neutropenia lub którzy zostali wyleczeni przed 42 dniem) po zastosowanym leczeniu MabThera plus FC. Nie stwierdzono różnic w częstościach występowania niedokrwistości. Odnotowano kilka przypadków późnej neutropenii, występującej ponad 4 tygodnie od daty ostatniego wlewu produktu MabThera. W badaniu dotyczącym leczenia pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, u pacjentów zaklasyfikowanych do stopnia C zaawansowania

klinicznego wg Bineta, występowało więcej zdarzeń niepożądanych w ramieniu otrzymującym schemat chemioterapii R-FC w porównaniu do ramienia otrzymującego schemat FC (R-FC 83% wobec FC 71%). W badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL trombocytopenia 3. i 4. stopnia wystąpiła u 11% pacjentów w grupie R-FC w porównaniu do 9% pacjentów w grupie FC.

W badaniach dotyczących stosowania produktu MabThera u pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma obserwowano przejściowe podwyższenie poziomu przeciwciał IgM w wyniku inicjacji leczenia, co można łączyć z nadmierną lepkością surowicy i związanymi z tym objawami. Przejściowy wzrost poziomu IgM powracał zazwyczaj do wartości, co najmniej takich jak wyjściowe w ciągu 4 miesięcy.

**Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego**

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego zaobserwowano u 18,8% pacjentów, przy czym najczęściej zgłaszanymi działaniami były spadek ciśnienia i nadciśnienie. Odnotowano przypadki arytmii stopnia 3. i 4. (w tym częstoskurcz nadkomorowy i komorowy) oraz dławicy piersiowej, występujących podczas wlewu. Podczas leczenia podtrzymującego, częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych stopnia 3. i 4. była porównywalna pomiędzy pacjentami leczonymi produktem MabThera i grupą kontrolną. Zdarzenia sercowe zaliczane do poważnych zdarzeń niepożądanych (w tym migotanie przedsionków, zawał serca, niewydolność lewokomorowa oraz niedokrwienie mięśnia sercowego) odnotowano u 3% pacjentów leczonych produktem MabThera, w porównaniu z <1% w grupie kontrolnej. W badaniach oceniających stosowanie produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania arytmii stopnia 3. i 4., głównie arytmii nadkomorowych takich jak częstoskurcz oraz trzepotanie/migotanie przedsionków, była wyższa w grupie otrzymującej R-CHOP (14 pacjentów, 6,9%) niż w grupie CHOP (3 pacjentów, 1,5%). Wszystkie przypadki arytmii wystąpiły w kontekście wlewu produktu MabThera lub były związane z predysponującymi stanami, takimi jak gorączka, zakażenie i ostry zawał serca lub istniejącymi wcześniej chorobami układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami R-CHOP i CHOP dotyczących częstości występowania innych zdarzeń sercowych stopnia 3. i 4., w tym niewydolności serca, chorób mięśnia sercowego oraz objawów choroby wieńcowej. W badaniach w pierwszej linii terapii PBL, całkowita częstość występowania zaburzeń kardiologicznych 3. i 4. stopnia była niska zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4% R-FC, 3% FC) jak i w badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (4% R-FC, 4% FC).

**Układ oddechowy**

Zgłoszono przypadki śródmiąższowej choroby płuc, niektóre zakończone zgonem.

**Działania niepożądane dotyczące układu nerwowego**

W okresie terapii u czterech pacjentów (2%) otrzymujących R-CHOP (wszyscy z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego) w pierwszym cyklu leczenia wystąpiły epizody zatorowo-zakrzepowe dotyczące naczyń mózgowych. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w częstości występowania innych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Dla porównania, u trzech pacjentów (1,5%) z grupy CHOP wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, pojawiające się w każdym z przypadków w okresie obserwacji. W badaniach w pierwszej linii terapii PBL, całkowita częstość występowania zaburzeń kardiologicznych 3. i 4. stopnia była niska zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4% R-FC, 4% FC) jak i u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (3% R-FC, 3% FC).

Odnotowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. PRES-posterior reversible encephalopathy syndrome) / zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. RPLS-reversible posterior leukoencephalopathy syndrome). Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały zaburzenia widzenia, ból głowy, napady padaczkowe i zmiany stanów świadomości, związane lub niezwiązane z nadciśnieniem tętniczym. Diagnoza PRES/RPLS wymaga potwierdzenia za pomocą neuroobrazowania. Odnotowane przypadki wystąpiły u pacjentów z rozpoznanymi czynnikami ryzyka PRES/RPLS, w tym ukrytymi chorobami, nadciśnieniem tętniczym, leczeniem immunosupresyjnym i (lub) chemioterapią.

**Zaburzenia żołądka i jelit**

W grupie pacjentów otrzymujących produkt MabThera w leczeniu chłoniaków niezaiarniczych odnotowano perforację żołądka lub jelit, prowadzącą w niektórych przypadkach do zgonu. W większości z tych przypadków produkt MabThera podawany był w skojarzeniu z chemioterapią.

**Poziomy IgG**

W badaniach klinicznych oceniających leczenie podtrzymujące chorych na niezaiarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie produktem MabThera, po wprowadzeniu leczenia średnie poziomy IgG utrzymywały się na poziomie niższym od dolnej granicy normy (DGN) (<7 g/l), zarówno w grupie kontrolnej, jak i grupie MabThera. W grupie kontrolnej średnie poziomy IgG zwiększały się następnie do poziomu przekraczającego DGN, natomiast w grupie otrzymującej produkt MabThera utrzymywały się na

stałym poziomie. Odsetek pacjentów ze stężeniem IgG poniżej DGN wynosił ok. 60% w grupie otrzymującej produkt MabThera przez cały, dwuletni okres leczenia, podczas gdy w grupie kontrolnej zmniejszał się (36% po 2 latach).

Odnotowano małą liczbę raportów spontanicznych oraz doniesień w piśmiennictwie dotyczących przypadków hipogammaglobulinemii u dzieci leczonych produktem MabThera. Niektóre przypadki były ciężkie i wymagały leczenia substytucyjnego immunoglobulinami przez długi okres czasu. Następstwa długotrwałej deplecji limfocytów B u dzieci są nieznane.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Subpopulacje pacjentów - monoterapia produktem MabThera

Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat)

Częstość występowania któregośkolwiek z działań niepożądanych wszystkich stopni i tych w stopniu 3 i 4 była porównywalna u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych ( $<65$  lat).

Pacjenci z dużą masą guza

U pacjentów z guzem o znacznej masie (bulky disease) obserwowano częstsze występowanie niepożądanych działań leku stopnia 3. i 4., niż u pacjentów z innymi postaciami choroby (25,6% wobec 15,4%). Częstość występowania działań niepożądanych dowolnego stopnia była zbliżona w obu grupach.

Kolejne cykle monoterapii

Odsetek pacjentów zgłaszających wystąpienie dowolnych działań niepożądanych i działań niepożądanych 3 i 4 stopnia podczas kolejnych cykli leczenia produktem MabThera w monoterapii był podobny.

Subpopulacje pacjentów - produkt MabThera w terapii skojarzonej

Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia była wyższa u pacjentów starszych niż u młodszych ( $< 65$  lat), u chorych na PBL wcześniej nieleczonych i u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.

Doświadczenia dotyczące reumatoidalnego zapalenia stawów

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu MabThera w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach po wprowadzeniu do obrotu typu PMS (ang. Post-marketing surveillance).

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) leczonych produktem MabThera jest podsumowany w punkcie poniżej. W badaniach klinicznych więcej niż 3100 pacjentów otrzymało, co najmniej 1 cykl leczenia i było obserwowanych w okresie od 6 miesięcy do ponad 5 lat. Prawie 2400 pacjentów otrzymało dwa lub więcej cykli leczenia. W tej grupie ponad 1000 pacjentów otrzymało 5 i więcej cykli leczenia produktem MabThera. Dane dotyczące bezpieczeństwa zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu odpowiadają, oczekiwaniem na podstawie badań klinicznych, profilowi bezpieczeństwa leku.

Pacjenci otrzymywali 2 x 1000 mg produktu MabThera w odstępie 2 tygodni oraz metotreksat (10 - 25 mg/tydzień). Podanie wlewu dożylnego produktu MabThera było poprzedzone podaniem 100 mg metyloprednizolonu (wlew iv.); pacjenci otrzymywali także doustne leczenie prednizonem przez 15 dni. W tabeli 2. wymieniono działania niepożądane. Częstość występowania działań niepożądanych określono, jako: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $\leq 1/100$ ) i bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu produktu MabThera były reakcje związane z wlewem dożylnym. Częstość występowania w badaniach klinicznych ostrych reakcji związanych z wlewem wynosiła 23% w przypadku 1. wlewu i zmniejszała się w kolejnych wlewach leku. Ciężkie ostre reakcje związane z wlewem występowały niezbyt często (0,5% pacjentów) i były głównie obserwowane w czasie pierwszego cyklu. Oprócz działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z użyciem produktu MabThera, w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłoszono postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię oraz reakcję podobną do choroby posurowiczej.

**Tabela 22. Działania niepożądane, zgłaszane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, występujące u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących produkt MabThera.**

Klasyfikacja	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznan <sup>8</sup>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego	Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, nieżyt żołądkowo-jelitowy, grzybica stóp				PML, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		neutropenia <sup>1</sup>			późna neutropenia <sup>2</sup>	reakcja podobna do choroby posurowiczej
Zaburzenia serca					dusznicza bolesna, migotanie przedsionków, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego	trzępotanie przedsionków
Zaburzenia układu immunologicznego, Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	*reakcje związane z wlewem dożylnym (nadciśnienie tętnicze, mdłości, zaczerwienienie, gorączka, świąd pokrzywka, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie, katar, dreszcze, tachykardia, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień)		3 reakcje związane z wlewem dożylnym (obrzęk uogólniony, skurcz oskrzeli, sapanie, obrzęk krtani, obrzęk angioneurotyczny, uogólniony świąd, anafilaksja, reakcja rzekomoanafilaktyczna)			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipercholesterolemia				
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	parestezje, migrena, zawroty głowy, rwa kulszowa				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie				
Zaburzenia psychiczne		depresja, lęk				
Zaburzenia żołądka i jelit		niestrawność, biegunka, refluks żołądkowo-jelitowy, owrzodzenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu				toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona <sup>5</sup>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów / bóle mięśniowo-kostne, choroba zwyrodnieniowa stawów, zapalenie kaletki				
Badania diagnostyczne	zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM4	zmniejszone stężenie immunoglobulin IgG4				

1 Kategoria częstości wyprowadzona z danych laboratoryjnych, zgromadzonych w ramach rutynowych badań laboratoryjnych, prowadzonych w czasie prób klinicznych.

2 Kategoria częstości wyprowadzona z danych porejstracyjnych.

3 Reakcje występujące podczas wlewu lub w ciągu 24 godzin po jego zakończeniu. Reakcje związane z wlewem mogą być spowodowane nadwrażliwością i/lub mechanizmem działania.

4 Dane te obejmują wyniki obserwacji zgromadzone w ramach rutynowych badań laboratoryjnych

5 W tym przypadki ze skutkiem śmiertelnym

### Wielokrotne cykle leczenia

Wielokrotne cykle leczenia wykazują podobną charakterystykę zdarzeń niepożądanych, jak obserwowana po pierwszej ekspozycji na lek. Częstość wszystkich reakcji niepożądanych związanych z lekiem występujących po pierwszym wlewie produktu MabThera była wyższa w okresie pierwszych 6 miesięcy i następnie się zmniejszała. Należały do nich reakcje związane z wlewem (najczęstsze w czasie pierwszego cyklu leczenia) zaostrzenia reumatoidalnego zapalenia stawów i infekcje, wszystkie częściej występujące w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia.

## Reakcje związane z infuzją

Najczęstszymi w badaniach klinicznych objawami niepożądanymi związanymi z działaniem produktu MabThera były reakcje związane z wlewem. W grupie 3189 pacjentów leczonych produktem MabThera 1135 (36%) doświadczyło, co najmniej 1 reakcji związanej z wlewem. A w tej grupie 733/3189 (23%) pacjentów doświadczyło reakcji związanych z wlewem w czasie trwania pierwszego wlewu pierwszego cyklu leczenia produktem MabThera. Częstość objawów niepożądanych związanych z wlewem zmniejszyła się w kolejnych cyklach leczenia. W badaniach klinicznych mniej niż 1% pacjentów (17/3189) miało ciężkie reakcje związane z wlewem. W trakcie badań klinicznych nie wystąpiły reakcje związane z wlewem stopnia 4. w skali CTC ani zgony związane z tymi reakcjami. Odsetek zdarzeń stopnia 3 w skali CTC oraz reakcji związanych z wlewem prowadzących do wykluczenia z udziału w badaniach zmniejszył się z każdym kursem i był rzadki, począwszy od cyklu 3. Premedykacja dożylnie podawanym glikokortykoidem znacząco zmniejszyła częstość i nasilenie objawów niepożądanych związanych z wlewem. Ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew zgłaszano w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

## Zakażenia

W sumie częstość występowania zakażeń u pacjentów leczonych produktem MabThera wynosiła 94 na 100 pacjento-lat. Zakażenia w przeważającej mierze były stopnia łagodnego i umiarkowanego i obejmowały w większości zakażenia górnych dróg oddechowych i układu moczowego. Częstość występowania zakażeń, które były ciężkie i wymagały dożylnego podawania antybiotyków wynosiła w przybliżeniu 4 na 100 pacjento-lat. Częstość występowania ciężkich zakażeń nie wykazywała istotnego wzrostu w przebiegu kolejnych cykli leczenia produktem MabThera. Zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenia płuc) zgłaszane w ramach badań klinicznych występowały z podobną częstością zarówno w grupie pacjentów leczonej produktem MabThera jak i w grupie kontrolnej.

W związku ze stosowaniem produktu MabThera w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych opisywano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii o skutku śmiertelnym. Dotyczy to reumatoidalnego zapalenia stawów oraz innych chorób autoimmunizacyjnych poza wskazaniem leku, w tym tocznia rumieniowatego układowego (SLE) i zapalenia naczyń. U pacjentów z chłoniakami niezziarniczymi otrzymujących rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią cytotoksyczną zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (patrz Chłoniaki niezziarnicze).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B była także bardzo rzadko odnotowywana u pacjentów z RZS otrzymujących produkt MabThera.

## Układ sercowo-naczyniowy

Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących serca u pacjentów leczonych produktem MabThera wynosiła 1,3 na 100 pacjento-lat. w porównaniu do częstości 1,3 na 100 pacjento-lat w grupie leczonej placebo. Odsetek pacjentów ze zdarzeniami sercowymi (wszystkie lub ciężkie) nie zwiększał się w kolejnych cyklach leczenia.

## Neutropenia

Po pierwszym cyklu leczenia obserwowano występowanie zdarzeń w postaci neutropenii związanych ze stosowaniem produktu MabThera, z których większość miała charakter przejściowy oraz łagodne lub umiarkowane nasilenie. Neutropenia może wystąpić kilka miesięcy po podaniu produktu MabThera.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo u 0,94% (13/1382) pacjentów otrzymujących produkt MabThera i u 0,27% (2/731) pacjentów otrzymujących placebo doszło do ciężkiej neutropenii.

W ramach badań porejestacyjnych zgłaszano rzadkie przypadki neutropenii, m.in. ciężkiej późnej neutropenii lub długotrwałej neutropenii, z których część wiązała się z prowadzącymi do zgonu zakażeniami.

## Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

## Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U chorych na RZS leczonych produktem MabThera obserwowano hipogammaglobulinemię (miano IgG lub IgM poniżej dolnej granicy normy). Po zmniejszeniu miana IgG lub IgM nie obserwowano zwiększenia występowania zakażeń ani ciężkich zakażeń.

Odnotowano małą liczbę raportów spontanicznych oraz doniesień w piśmiennictwie dotyczących przypadków hipogammaglobulinemii u dzieci leczonych produktem MabThera. Niektóre przypadki były



ciężkie i wymagały leczenia substytucyjnego immunoglobulinami przez długi okres czasu. Następstwa długotrwałej deplecji limfocytów B u dzieci są nieznane.

Doświadczenia dotyczące ziarniniakowości z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowego zapalenia wielonaczyniowego

W badaniu klinicznym dotyczącym ziarniniakowości z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowego zapalenia wielonaczyniowego 99 pacjentów poddano terapii produktem MabThera (375 mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 4 tygodnie) i glikokortykosteroidami.

Niepożądane działania leku (ADR) wymienione w tabeli poniżej stanowią wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z częstością  $\geq 5\%$  w grupie otrzymującej produkt MabThera.

**Tabela 23. Działania niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów otrzymujących produkt MabThera, z większą częstością niż w przypadku cyklofosfamidu, w głównym badaniu klinicznym po upływie 6 miesięcy badania.**

Układ	Rytuksymab
Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Małopłytkowość	7%
Zaburzenia żołądka i jelit: Biegunka	18%
Zaburzenia żołądka i jelit: Niestrawność	6%
Zaburzenia żołądka i jelit: Zaparcie	5%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Obrzęk obwodowy	16%
Zaburzenia układu immunologicznego: Zespół uwolnienia cytokin	5%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Zakażenie układu moczowego	7%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Zapalenie oskrzeli	5%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Półpasiec	5%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Zapalenie nosa i gardła	5%
Badania diagnostyczne: Obniżone stężenie hemoglobiny	6%
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Hiperkaliemia	5%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Przykurcze mięśniowe	18%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Bóle stawów	15%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Ból pleców	10%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Osłabienie mięśni	5%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Bóle mięśniowo-szkieletowe	5%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Ból kończyn	5%
Zaburzenia układu nerwowego: Zawroty głowy	10%
Zaburzenia układu nerwowego: Drżenia	10%
Zaburzenia psychiczne: Bezsenność	14%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Kaszel	12%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Dusznosc	11%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Krwawienie z nosa	11%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Nieżyt nosa	6%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Trądzik	7%
Zaburzenia naczyniowe: Nadciśnienie	12%
Zaburzenia naczyniowe: Zaczernienie	5%

Dodatkowe informacje dotyczące wybranych działań niepożądanych:

#### Reakcje związane z wlewem

Reakcje związane z wlewem (ang. infusion-related reactions, IRR) w badaniu klinicznym dotyczącym ziarniniakowości z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) i mikroskopowego zapalenia wielonaczyniowego (MPA) definiowano, jako dowolne zdarzenie niepożądane występujące w populacji badania bezpieczeństwa w ciągu 24 godzin od wlewu i uważane przez badaczy za związane z wlewem. Produkt MabThera podawano 99 pacjentom, a u 12% z nich wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z wlewem. Wszystkie reakcje związane z wlewem miały stopień 1. lub 2. w skali CTC. Do najczęstszych reakcji związanych z infuzją należały zespół uwolnienia cytokin, zaczernienie, podrażnienie gardła i drżenia. Produkt MabThera był stosowany w skojarzeniu z podawanymi dożylnie glikokortykosteroidami, które mogą zmniejszać częstość i ciężkość tych zdarzeń.

## Zakażenia

U 99 pacjentów otrzymujących produkt MabThera całkowita częstość występowania zakażeń wynosiła w przybliżeniu 237 na 100 pacjento-lat (95% CI 197–285) w pierwszorzędownym punkcie końcowym po 6 miesiącach. Zakażenia miały przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane i obejmowały głównie zakażenia górnych dróg oddechowych, półpasiec i zakażenia układu moczowego. Częstość ciężkich zakażeń wynosiła w przybliżeniu 25 na 100 pacjento-lat. Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem grupie otrzymującej produkt MabThera było zapalenie płuc, występujące z częstością 4%.

## Nowotwory złośliwe

Częstość występowania nowotworów złośliwych u pacjentów otrzymujących produkt MabThera w badaniu klinicznym dotyczącym ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) i mikroskopowego zapalenia wielonaczyniowego (MPA) wynosiła 2,00 na 100 pacjento-lat w dniu zakończenia badania przez wszystkich pacjentów (czyli dniu, w którym ostatni pacjent zakończył okres kontrolny). W oparciu o standaryzowane wskaźniki częstości można stwierdzić, że częstość występowania nowotworów złośliwych wydaje się być podobna do wcześniej zgłaszanej u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z występowaniem przeciwciał ANCA.

## Układ sercowo-naczyniowy

Zdarzenia dotyczące serca występowały z częstością ok. 273 na 100 pacjento-lat (95% CI 149–470) w pierwszorzędownym punkcie końcowym po 6 miesiącach. Częstość ciężkich zdarzeń związanych z sercem wynosiła 2,1 na 100 pacjento-lat (95% CI 3–15). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były częstoskurcz (4%) i migotanie przedsionków (3%).

## Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

Zgłoszono niewielką liczbę przypadków reaktywacji zakażenia wirusem wątroby typu B, w tym niektórych zakończonych zgonem, u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym otrzymujących produkt MabThera po jego wprowadzeniu do obrotu.

## Hipogammaglobulinemia

U pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym otrzymujących produkt MabThera obserwowano hipogammaglobulinemię (miano IgA, IgG lub IgM poniżej dolnej granicy normy). Po upływie 6 miesięcy od początku randomizowanego, wielośrodkowego badania równoważności z zastosowaniem, jako kontroli leku aktywnego i podwójnie ślepej próbie, w grupie otrzymującej produkt MabThera odpowiednio u 27%, 58% i 51% pacjentów z prawidłowym mianem immunoglobulin na początku badania stwierdzono niskie miano IgA, IgG i IgM w porównaniu z 25%, 50% i 46% w grupie otrzymującej cyklofosfamid. Nie stwierdzono zwiększenia ogólnej częstości zakażeń ani częstości ciężkich zakażeń u pacjentów z obniżonym mianem IgA, IgG lub IgM.

## Neutropenia

W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu równoważności z zastosowaniem, jako kontroli leku aktywnego i podwójnie ślepej próbie, dotyczącym stosowania produktu MabThera u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym u 24% pacjentów w grupie otrzymującej produkt MabThera (pojedynczy cykl) i 23% pacjentów w grupie otrzymującej cyklofosfamid doszło do rozwoju neutropenii stopnia 3. lub wyższego w skali CTC. Neutropenii nie wiązano z zaobserwowanym zwiększeniem częstości ciężkich zakażeń u pacjentów otrzymujących produkt MabThera. Wpływ wielokrotnych cykli leczenia produktem MabThera na rozwój neutropenii u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym nie był badany w badaniach klinicznych.

## Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (ChPL MabThera).

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

### 5.3.3. Dodatkowe komunikaty na temat bezpieczeństwa

Na stronach internetowych URPL, EMA i FDA odnaleziono szereg komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu.

#### Komunikaty ze strony URPL

1) *List adresowany do pracowników ochrony zdrowia zawierający ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) i postępującej wieloogniskowej encefalopatii (PML) u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), przekazany przez firmę Roche (09.11.2009 r.)*

We wrześniu 2009 r. zgłoszono przypadek postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończonej zgonem chorej na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), która wcześniej nie była leczona metotreksatem ani inhibitorem TNF. Jest to trzeci przypadek PML zgłoszony u chorego na RZS leczonego produktem MabThera. Zgłaszano również przypadki PML u pacjentów z innymi chorobami autoimmunologicznymi leczonymi produktem MabThera.

Lekarze powinni być świadomi, że obecnie zgłoszony przypadek PML (która jest zwykle śmiertelna) dotyczy pacjenta, u którego nie występowały inne czynniki ryzyka poza leczeniem produktem MabThera.

Przypominamy więc, że produkt MabThera nie jest wskazany do leczenia RZS, jako lek pierwszego rzutu.

2) *List adresowany do pracowników ochrony zdrowia zawierający ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera® (rytuksymab), przekazany przez firmę Roche w uzgodnieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) (05.08.2011 r.)*

Od czasu dopuszczenia rytuksymabu do obrotu, jako leku stosowanego w leczeniu RZS, u chorych którzy otrzymywali rytuksymab zgłaszano reakcje na wlew dożylny, prowadzące do zgonu.

Na 30 minut przed rozpoczęciem wlewu dożylnego, produktu MabThera należy podać w premedykacji 100 mg metyloprednizolonu. Przed każdym wlewem dożylnym rytuksymabu należy zawsze podać w premedykacji lek przeciwbólowy/przeciwgorączkowy (*np. paracetamol*) oraz lek przeciwhistaminowy (*np. difenhidraminę*).

Należy ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje niepożądane o charakterze krążeniowo-oddechowym.

W przypadku wystąpienia anafilaksji lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości czy reakcji na wlew dożylny należy:

- o natychmiast przerwać podawanie rytuksymabu oraz
- o włączyć odpowiednie leczenie.

3) *Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) a toksyczną nekrolizą naskórka i zespołem Stevensa-Johnsona przekazany przez firmę Roche wraz z EMA i URPL (12.04.2013 r.)*

U pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi bardzo rzadko zgłaszane były ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekrolizą naskórka (TEN) oraz zespół Stevensa-Johnsona (SJS). Jeden przypadek wystąpienia toksycznej nekrolizy naskórka zakończony był zgonem.

U pacjentów z chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego bardzo rzadko zgłaszane były ciężkie pęcherzowe reakcje skórne, w tym śmiertelne przypadki toksycznej nekrolizy naskórka. Odpowiednia informacja jest już zawarta w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych leczenie produktem MabThera® powinno być na stałe przerwane.

4) *Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera® (rytuksymab) przekazany przez firmę Roche (08.11.2013 r.)*

Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera® została uaktualniona w celu uwzględnienia nowych zaleceń, które są uwzględnione w aneksie dołączonym do poniższego komunikatu:

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt MabThera, łącznie z doniesieniami o przypadkach piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania dotyczącego pacjentów z przewlekłą białaczką

limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie produktem MabThera może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B.

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostyka powinna być uzupełniona o ocenę innych markerów zakażenia, zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem.

Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i/lub HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem, powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych, a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Źródło: <http://www.urpl.gov.pl/>

#### Komunikat ze strony EMA

1) *Questions and answers on the review of MabThera (rituximab). Outcome of a procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004*

W dniu 24 maja 2012 r., Europejska Agencja Leków zakończyła przegląd MabThera po wykryciu bakterii *Leptospira licerasiae* w bioreaktorach stosowanych w produkcji aktywnego składnika leku. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA uznał, że nie ma zagrożenia dla zdrowia publicznego i że korzyści z MabThera nadal przewyższają ryzyko. Komitet zgodził się z działaniami naprawczymi wdrożonymi w miejscu wytwarzania i zalecił, aby dopuszczenie do obrotu tego leku zostało utrzymane.

Źródło: <http://www.ema.europa.eu>

#### Komunikaty ze strony FDA

1) *FDA Medwatch Safety Alert. Rituxan (rituximab). December 18, 2006*

FDA i Genentech (członek Grupy Roche) przekazały służbom ochrony zdrowia istotne informacje dotyczące bezpieczeństwa Rituxanu. Dwóch pacjentów leczonych Rituxanem na układowy toczeń rumieniowaty (SLE) zmarło. Rituxan jest dopuszczony do powyższego wskazania i jest przepisywany *off-label* w innych poważnych chorobach i dolegliwościach takich jak SLE. Przyczyną śmierci była infekcja wirusowa mózgu określana mianem postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML), która została spowodowana przez reaktywowanego wirusa JC. Jest on obecny w około 80 procent dorosłych. Lekarze powinni zachować wysoki stopień podejrzliwości pod kątem rozwoju PML u pacjentów leczonych Rituxanem.

2) *List do pracowników ochrony zdrowia zawierający ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu RITUXAN® (Rituximab) przekazany przez firmę Genentech (październik 2009 r.)*

Trzeci przypadek postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zgłoszono u pacjentki z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonej Rituxanem. Miało to miejsce u 73-letniej kobiety z rozpoznaniem seronegatywnego reumatoidalnego zapalenia stawów od 3 lat. Towarzyszące i/lub wcześniejsze leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów obejmowało: leflunomid, hydroxychlorokinę i prednizon. Wśród chorób towarzyszących było nadciśnienie, niedoczynność tarczycy, osteoporoza, nawracające zapalenie oskrzeli i zaburzenie naczynń mózgowych. W lutym 2009 roku pacjentka otrzymała jeden cykl Rituxanu (1000 mg podane w odstępie dwóch tygodni). Rozwinęła dyzestezię i ataksję 4 do 6 miesięcy po leczeniu Rituxanem. PML rozpoznano na podstawie objawów klinicznych oraz wyników badania NMR i wykrycia DNA wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym metodą PCR.

Lekarze powinni rozważyć PML u każdego pacjenta leczonego Rituxanem, który wykazuje objawy neurologiczne. Kliniczne wskazane są konsultacje z neurologiem, MRI mózgu, i punkcja lędźwiowa. U pacjentów, u których rozwinie się PML Rituxan należy odstawić.

3) *FDA Drug Safety Communications. Boxed Warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab). Safety Announcement (25.09.2013 r.)*

U.S. Food and Drug Administration (FDA) zatwierdziła zmiany w charakterystykach immunosupresyjnych i przeciwnowotworowych leków Arzerra (ofatumumab) i Rituxan® (rytuksymab), dodając nowe ostrzeżenie o ryzyku reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). Zmienione ulotki również będą zawierały dodatkowe zalecenia dotyczące badań przesiewowych, monitorowania i postępowania z pacjentami pod kątem tych leków, aby zmniejszyć to ryzyko. Zarówno Arzerra i Rituxan są stosowane w leczeniu niektórych nowotworów układu krwionośnego i limfatycznego. Rytuxan jest również dopuszczony do leczenia innych

schorzeń, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów. Oba leki hamują działanie układu odpornościowego organizmu.

Aby zmniejszyć ryzyko reaktywacji HBV, zaleca się, pracownikom ochrony zdrowia:

- przesiew wszystkich pacjentów pod kątem zakażenia HBV przed rozpoczęciem leczenia Arzerrą lub Rituxanem poprzez badanie na obecność HBsAg i przeciwciał anti-HBc
- konsultowanie z ekspertami od zapalenia wątroby monitorowania i stosowania leczenia przeciwwirusowego, gdy przesiew identyfikuje pacjentów zagrożonych reaktywacją HBV z powodu dowodów na wcześniejsze zakażenia HBV
- monitorowanie pacjentów z objawami przebytego zakażenia HBV pod kątem klinicznych i laboratoryjnych objawów zapalenia wątroby typu B lub reaktywacji HBV podczas leczenia Arzerrą lub terapii Rituxanem i przez kilka miesięcy później, odkąd do reaktywacji doszło kilka miesięcy po zakończeniu leczenia tymi lekami.
- u pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV podczas terapii Arzerrą lub Rituxanem, podawanie leku należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie HBV. Ponadto należy przerwać chemioterapię, którą pacjent otrzymuje do czasu aż zakażenie HBV będzie pod kontrolą lub zostanie zlikwidowane. Ze względu na brak wystarczających danych, nie można zalecić wznowienia terapii Arzerrą lub Rituxanem w pacjentów, u których doszło do reaktywacji HBV.

Źródło: <http://www.fda.gov>

#### 5.4. Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa

Zlecenie MZ obejmowało ocenę podania rytuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81.1 - stwardnienie guzkowe, C81.7 - inna choroba Hodgkina oraz C81.9 - choroba Hodgkina nieokreślona. W dostępnej literaturze medycznej nie odnaleziono ścisłego objaśnienia znaczenia klasyfikacji: C81.9 – choroba Hodgkina nieokreślona.

Według klasyfikacji WHO wnioskowane kody C81.1 oraz C81.7 dotyczą klasycznego typu chłoniaka Hodgkina (cHL), stąd w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono przede wszystkim publikacje oceniające skuteczność rytuksymabu w leczeniu cHL.

Rytuksymab w leczeniu choroby Hodgkina był już przedmiotem oceny Agencji: „Leczenie choroby Hodgkina przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), nr: AOTM-OT-0431-19/2011 przeprowadzono aktualizację wyszukiwania (data odcięcia: 03.04.2012 r.). W powyższym raporcie ocenie podlegało podanie rytuksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Hodgkina, bez wyszczególnienia podtypów i kodów ICD 10, stąd analiza kliniczna obejmowała kod ICD-10: C81 chroba Hodgkina wraz z wszystkimi rozszerzeniami tj. rozpoznanie szersze niż obecnie oceniane. W niniejszym raporcie ograniczono się do przedstawienia wyników z raportu AOTM-OT-0431-19/2011 dotyczących leczenia cHL (pełna analiza kliniczna, z uwzględnieniem nieklasycznego typu chłoniaka Hodgkina (w tym LPHL) zawarta jest na str. 38-45 powyższego raportu) oraz aktualizacji wyników przedstawionej analizy klinicznej.

Na drodze przeglądu baz danych nie odnaleziono opublikowanych badań RCT ani metaanaliz oceniających skuteczność rytuksymabu we wnioskowanych wskazaniach.

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny – Saini 2011, w którym oceniano zastosowanie rytuksymabu w leczeniu cHL oraz LPHL.

Dodatkowo zidentyfikowano 1 publikację raportującą wyniki badania II fazy dotyczącą stosowania rytuksymabu w skojarzeniu ze schematem ABVD w leczeniu nowozdiagnozowanego klasycznego chłoniaka Hodgkina (cHL) (Younes 2012).

W części zasadniczej analizy klinicznej, skrótowo przedstawiono również wyniki badania II fazy (publikacja Advani 2014), w którym oceniano skuteczność rytuksymabu u chorych z chłoniakiem guzkowym z przewagą limfocytów (rozpoznanie to zawiera się w kodzie ICD 10:C81.0, które nie stanowi przedmiotu zlecenia MZ) oraz wyniki badania II fazy (publikacja Gopal 2010), w którym oceniano skuteczność schematu GCDR w leczeniu nawrotowego chłoniaka (w tym również u pacjentów z HL). Odnalezione publikacje raportują wyniki badań obserwacyjnych, stąd oparte na nich wnioskowanie jest ograniczone.

##### **Saini 2011**

Wykonano przegląd literatury w celu odnalezienia badań dotyczących zastosowania rytuksymabu w leczeniu cHL oraz LPHL. W ramach zastosowania rytuksymabu w leczeniu cHL odnaleziono jedynie dwa badania II fazy – Younes 2003 oraz Schulz 2008 oraz 4 opisy przypadków.

Antygen CD20 występuje prawie u wszystkich pacjentów LPHL lecz w znacznej mniejszości u pacjentów z cHL. Wyniki odnalezionych badań wskazują, iż u pacjentów z pozytywną ekspresją CD20 rytuksymab jest terapią uzasadnioną. W odniesieniu do cHL, autorzy przeglądu zwracają uwagę, iż rytuksymab w dotychczas przeprowadzonych badaniach (jedynie badania obserwacyjne) był stosowany z dobrą skutecznością, niemniej jego rola w leczeniu cHL pozostaje nadal niejasna, w związku z tym podanie powinno pozostać ograniczone do badań klinicznych. Ze względu na brak skutecznych terapii ratunkowych w leczeniu nawrotowego cHL z ekspresją CD20 wskazane są dalsze badania nad skutecznością rytuksymabu. Uwzględnione w przeglądzie badania II fazy dla leczenia cHL zostały włączone i przedstawione w niniejszej analizie.

## Younes 2012

### Rozpoznanie cHL

W badaniu oceniano skuteczność terapii skojarzonej: rytuksymab, doksorubicyny, bleomycyna, winblastyna, i dakarbazyna (RABVD) u pacjentów z zaawansowanym, klasycznym typem chłoniaka Hodgkina (cHL), nieleczonych dotąd chemioterapią. Rytuksymab podawano w dawce 375mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 6 kolejnych tygodni oraz standardowe dawki ABVD przez 6 cykli. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń/okresu bez powikłań (ang. event free survival EFS). Ostatecznie do badania włączono 78 pacjentów, u których oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo zastosowanego leczenia (pacjentom podano przynajmniej jedną dawkę RABVD).

Wyniki: Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 68 miesięcy (26-110), 5 letni EFS oraz OS odnotowano odpowiednio u 83% (95% CI, 72%-90%) i 96% (95% CI, 88%-99%) pacjentów. EFS analizowano również ze względu na stopień zaawansowania choroby (kryteria Ann Arbor), IPS (International Prognostic Score) oraz ekspresję CD20 na komórkach H/RS. Pacjenci wykazywali 5 letni EFS na poziomie:

- 82 i 82% w II i III/IV stadium choroby,
- 88% (95% CI, 74%-95%) z IPS 0-2 (n=35), 73% (95% CI, 50%-86%) z IPS > 2 (n=43),
- 93% w grupie CD<sup>+</sup> i 77% CD<sup>-</sup> i (ekspresję CD20 oceniano u 70 pacjentów; n CD20<sup>+</sup> =14 (20%), CD20<sup>-</sup> = n 56 (80%).

We wszystkich badaniach rytuksymabu w rozpoznaniu cHL włączonych do niniejszego raportu oraz raportu AOTM-OT-0431-19/2011, wspólnymi i głównymi punktami końcowymi były odpowiedzi na leczenie – ORR, CR, Cru oraz PR. Dodatkowo w publikacji Kasamon 2012 i Younes 2012 przedstawiono wyniki dla EFS i OS. Agregację wyników pomiarów tych parametrów, z podziałem na typ terapii, wskazaniem rozpoznania i etapu leczenia prezentują poniższe tabele.

Tabela 24. Odpowiedzi na leczenie uzyskiwane w poszczególnych badaniach.

	ORR	CR + CRu	PR
<b>Monoterapia</b>			
Schulz 2008 (pacj. z LPHL i cHL po min. 1 przebytej terapii)	14/15 (93%) u pacjentów z LPHL cHL: brak danych	ty ko CR: 8/15 (53%) u pacjentów z LPHL CR: 3/4 (75%)	6/15 (40%) u pacjentów z LPH cHL: brak danych
Younes 2003 (pacj. z cHL po min. 2 przebytych terapiach)	5/22 (23%)	ty ko CR: 1/22 (5%)	4/22 (18%)
<b>Terapia skojarzona:</b>			
Oki 2007 – R + Gemcytabina (pacj. z cHL po min. 2 przebytych terapiach)	16/33 (48%)	5/33 (15%)	11/33 (33%)
Kasamon 2012 – R + ABVD (pacj. z cHL nowozdiagnozowani w st. II-IV)	46/49 (94%)	ty ko CR: 39/49 (80%)	7/49 (14%)
Younes 2012 - R + ABVD (pacj. z zaawansowanym cHL – II-IV st.)	(CR + CRu + PR) 72/73 (96%)	CR: 49, CRu: 19 (93%)	4/73 (5,5%)

Tabela 25. Wyniki dla EFS z badań Kasmon 2012 i Younes 2012.

Zmienna	Wartość
<b>Kasamon 2012</b>	
Mediana okresu obserwacji 33 mies. (11-56)	
3-letni EFS	83% (CI: 68-92%)
3-letni OS	98% (CI: 86-100%)

3-letni EFS, IPS $\leq$ 2	79% (CI: 47-93%)
3-letni EFS, IPS $\geq$ 3	76% (CI: 43-92%)
<b>Younes 2012</b>	
Mediana okresu obserwacji 68 mies. (26-110)	
5-letni EFS	83% (CI: 72-90%)
5-letni OS	96% (CI: 88-99%)
5-letni EFS, st. II	82% *
5-letni EFS, st. III/IV	82%*
5-letni EFS, IPS 0-2 (n=43)	88% (CI: 74-95%)
5-letni EFS, IPS>2 (n=35)	73% (CI: 50-86%)
5-letni EFS, CD <sup>+</sup> (n=14 tj. 20%)	93% *
5-letni EFS, CD <sup>-</sup> (n=56 tj. 80%)	77% *

\* brak danych o przedziałach ufności

### Bezpieczeństwo

#### Younes 2012

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem zaliczono: neutropenię (23 pacjentów tj. 23%), zmęczenie (7 pacjentów tj. 9%) oraz nudności (6 pacjentów tj. 8%). U 1 pacjenta odnotowano przedłużoną cytopenię po 5 cyklach RAVBD, z związku z czym nie przeprowadzono 6. cyklu leczenia. U jednego pacjenta odnotowano również wystąpienie zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci* po trzecim cyklu chemioterapii. Wszyscy włączeni pacjenci otrzymywali leczenie wstępne z zastosowaniem leków przeciwwymiotnych.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa włączono opis 2 pacjentów - pierwszy ze zdiagnozowanym chłoniakiem z małych limfocytów, drugi z chłoniakiem z komórek płaszczka, u których podczas wlewu rytuksymabu odnotowano odpowiednio wystąpienie migotania przedsionków oraz bólu w klatce piersiowej z towarzyszącą gorączką i dreszczami (Passalia 2013).

#### Charakterystyka produktu leczniczego MabThera

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często  $\geq$ 1/10) rejestrowanych w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią należą: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczynioruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często  $\geq$ 1/10) zgłaszanych podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, występujących u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących produkt MabThera należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, reakcje związane z wlewem dożylnym (nadciśnienie tętnicze, mdłości, zaczerwienienie, gorączka, świąd pokrzywka, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie, katar, dreszcze, tachykardia, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień), ból głowy, zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM.

Na stronach internetowych URPL, EMA i FDA odnaleziono szereg komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu, w których informowano o przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończonej zgonem, reakcjach na wlew dożylny, prowadzących do zgonu, ciężkich reakcjach skórnych, takich jak toksyczna nekroliza naskórka (TEN) oraz zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów przyjmujących preparat MabThera (Europa) lub Rituxan (USA).

#### 5.4.1. Podsumowanie z raportu AOTM-OT-0431-19/2011

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach Pubmed, Embase oraz The Cochrane Library nie wyszukano badań porównawczych III fazy z zastosowaniem rytuksymabu u chorych na chorobę Hodgkina. Odnaleziono jedynie 6 badań jednoramiennych II fazy i wobec braku dowodów wyższej jakości wyniki tych prób klinicznych zostały przedstawione w niniejszym raporcie. Przy ocenie włączonych do analizy badań klinicznych należy jednak zwrócić uwagę na podstawowe ograniczenie, jakim jest fakt, że badania te są badaniami II fazy, nieporównawczymi, jednoramiennymi, a więc nie można na ich podstawie jednoznacznie zinterpretować efektywności klinicznej ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Poza tym, w toku prowadzenia oceny dostępnych dowodów analitycy AOTM zidentyfikowali inne ich ograniczenia, m.in.

- mało liczne populacje włączone do badań – od kilkunastu do maksymalnie około 50 osób;
- brak definicji punktów końcowych w niektórych badaniach lub definicje zgodne z International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas, zatem niedostosowane do oceny odpowiedzi leczenia chłoniaków Hodgkina, np. badanie Ekstrand 2003;
- dawka substancji leczniczej oraz schemat jej podawania nieoptymalizowane pod kątem leczenia chłoniaków Hodgkina;
- trudna do określenia homogeniczność włączonych do badań populacji – np. w badaniu Eichenauer 2011 brak kryteriów wykluczenia;
- okres obserwacji w badaniach, szczególnie nad pacjentami wcześniej nieleczonymi lub nowozdiagnozowanymi, wydaje się zbyt krótki do przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej, jeśli weźmie się pod uwagę długi, często kilkuletni lub nawet kilkudziesięcioletni przebieg choroby;
- informacje na temat bezpieczeństwa często przedstawione są w sposób skrótowy, część publikacji w ogłoszenie podaje informacji na ten temat, np. badanie Younes 2003;

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

**Tabela 26. Odpowiedzi na leczenie uzyskiwane w poszczególnych badaniach uwzględnionych w raporcie AOTM-OT-0431-19/2011 dla populacji pacjentów z cHL.**

	ORR	CR + CRu	PR
<b>Monoterapia:</b>			
<i>Rehwald 2003/Schulz 2008</i> (pacj. z LPHL i cHL po min. 1 przebytej terapii)	14/15 (93%) u pacjentów z LPHL cHL: brak danych	tylko CR: 8/15 (53%) u pacjentów z LPHL CR: 3/4 (75%)	6/15 (40%) u pacjentów z LPH cHL: brak danych
<i>Younes 2003<sup>^</sup></i> (pacj. z cHL po min. 2 przebytych terapiach)	5/22 (23%)	tylko CR: 1/22 (5%)	4/22 (18%)
<b>Terapia skojarzona:</b>			
<i>Oki 2007 – R + Gemcytabina<sup>^</sup></i> (pacj. z cHL po min. 2 przebytych terapiach)	16/33 (48%)	5/33 (15%)	11/33 (33%)
<i>Kasamon 2012 – R + ABVD <sup>^</sup></i> (pacj. z cHL nowozdiagnozowani w st. II-IV)	46/49 (94%)	tylko CR: 39/49 (80%)	7/49 (14%)
*badanie dotyczy rozpoznania zakwalifikowanego do kodu ICD:10 C80.0, nie ujęto w niniejszym zleceniu			
<sup>^</sup> wnioskowane wskazanie zawiera się w populacji ujętej w badaniu.			

## 6. Analiza ekonomiczna

### 6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych dla rytuksymabu we wnioskowanych wskazaniach.

### 6.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej

Z uwagi na brak wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną rytuksymabu w porównaniu z aktywną grupą kontrolną w populacji zgodnej z wnioskowaną nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. W związku z tym, przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania rytuksymabu dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem.

Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania rytuksymabu w populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem, która w przypadku braku danych skuteczności klinicznej oparta będzie o zestawienie kosztów rytuksymabu.

#### Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie opłacalności stosowania rytuksymabu u pacjentów w rozpoznaniach oznaczonych kodami ICD-10: C81.1, C81.7 oraz C81.9.

#### Technika analityczna



Wykonano analizę kosztów-konsekwencji.

### Porównywane interwencje

Nie odnaleziono badań porównujących wnioskowaną substancję z aktywnym schematem leczenia we wnioskowanych wskazaniach, w związku z czym nie wybrano komparatora.

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, wnioskowaniem opartym o analizę publikacji włączonych do przeglądu systematycznego analizy klinicznej oraz opinii eksperckiej „złoty standard leczenia” stanowi chemioterapia oparta o schemat ABVD. Jest to schemat refundowany na terenie Polski w analizowanym wskazaniu oraz jest rekomendowany w terapii choroby Hodgkina. Dla rytuksymabu odnaleziono jedynie jednoramienne badania II fazy oceniające skuteczność terapii skojarzonej ABVD + R (Kasamon 2012, Younes 2012).

### Perspektywa

Analizę kosztów konsekwencji przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest perspektywą tożsamą z perspektywą wspólną – płatnika i świadczeniobiorcy.

### Horyzont czasowy

Horyzont czasowy ustalono na pół roku trwania terapii (6 cykli ABVD). Uzasadnieniem takiego wyboru jest długość czasu trwania terapii ABVD oraz dawkowanie rytuksymabu we włączonych do analizy klinicznej badaniach, które opierały się głównie na schemacie 375 mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 6 tygodni (Younes 2012) bądź 4 tygodnie (Kasamon 2012) w schemacie RABVD.

### Koszty

Terapia pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z kodem ICD-10: 81.1, 81.7, 81.9 może obejmować różne interwencje stosowane w monoterapii lub jako terapia wielolekowa. Na jednostkowy koszt terapii składa się: koszt leku, koszt diagnostyki i monitorowania leczenia, koszt leczenia działań niepożądanych oraz koszt podania leku, przy czym decydującym kosztem różniącym całkowite koszty porównywanych terapii jest koszt leku.

### Model

W analizie przyjęto założenie, że dawkowanie będzie zgodne z dawkowaniem przyjętym na potrzeby badań klinicznych. Średnią powierzchnię ciała dorosłego pacjenta przyjęto arbitralnie jako 1,8 m<sup>2</sup>. Cena leku za 1 mg substancji została wyliczona na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r.

## 6.3. Wyniki analizy ekonomicznej

We wszystkich włączonych do analizy badaniach rytuksymabu w rozpoznaniu cHL, wspólnymi i głównymi punktami końcowymi były odpowiedzi na leczenie – ORR, CR, Cru oraz PR. Dodatkowo w publikacji Kasamon 2012 i Younes 2012 przedstawiono wyniki dla EFS i OS. Agregację wyników pomiarów tych parametrów, z podziałem na typ terapii, wskazaniem rozpoznania i etapu leczenia prezentują poniższe tabele.

Tabela 27. Odpowiedzi na leczenie uzyskiwane w poszczególnych badaniach.

	ORR	CR + CRu	PR
<b>Monoterapia</b>			
Schulz 2008 (pacj. z LPHL i cHL po min. 1 przebytej terapii)	14/15 (93%) u pacjentów z LPHL cHL: brak danych	ty ko CR: 8/15 (53%) u pacjentów z LPHL CR: 3/4 (75%)	6/15 (40%) u pacjentów z LPH cHL: brak danych
Younes 2003 (pacj. z cHL po min. 2 przebytych terapiach)	5/22 (23%)	ty ko CR: 1/22 (5%)	4/22 (18%)
<b>Terapia skojarzona:</b>			
Oki 2007 – R + Gemcytabina (pacj. z cHL po min. 2 przebytych terapiach)	16/33 (48%)	5/33 (15%)	11/33 (33%)
Kasamon 2012 – R + ABVD (pacj. z cHL nowozdiagnozowani w st. II-IV)	46/49 (94%)	ty ko CR: 39/49 (80%)	7/49 (14%)
Younes 2012 - R + ABVD (pacj. z zaawansowanym cHL – II-IV st.)	(CR + CRu + PR) 72/73 (96%)	CR: 49, CRu: 19 (93%)	4/73 (5,5%)

Tabela 28. Wyniki dla EFS z badań Kasmon 2012 i Younes 2012.

Zmienna	Wartość
<b>Kasamon 2012</b>	
Mediana okresu obserwacji 33 mies. (11-56)	
3-letni EFS	83% (CI: 68-92%)
3-letni OS	98% (CI: 86-100%)
3-letni EFS, IPS $\leq$ 2	79% (CI: 47-93%)
3-letni EFS, IPS $\geq$ 3	76% (CI: 43-92%)
<b>Younes 2012</b>	
Mediana okresu obserwacji 68 mies. (26-110)	
5-letni EFS	83% (CI: 72-90%)
5-letni OS	96% (CI: 88-99%)
5-letni EFS, st. II	82%*
5-letni EFS, st. III/IV	82%*
5-letni EFS, IPS 0-2 (n=43)	88% (CI: 74-95%)
5-letni EFS, IPS>2 (n=35)	73% (CI: 50-86%)
5-letni EFS, CD <sup>+</sup> (n=14 tj. 20%)	93%*
5-letni EFS, CD <sup>-</sup> (n=56 tj. 80%)	77%*

\* brak danych o przedziałach ufności

Tabela 29. Koszt rytuksymabu oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ.

Źródło	Koszt 1 mg rytuksymabu (PLN)
Obwieszczenie MZ (kwiecień 2014)	12,84

Tabela 30. Podsumowanie kosztów stosowania rytuksymabu (wyliczenia na podstawie cen z obwieszczenia).

Schemat chemioterapii	Dawkowanie (min-max)	Koszty leku/0,5 roku/ PLN
Rytuksymab	375 mg/m <sup>2</sup> raz na tydzień przez 6 tygodni Przyjęto: Min – przez 4 tyg Max – przez 8 tyg Powierzchnia ciała – 1,8m <sup>2</sup>	51 987,0 (34 658,01 – 69 316,02)

#### 6.4. Podsumowanie analizy ekonomicznej

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność kliniczną rytuksymabu w porównaniu z aktywną grupą kontrolną w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji.

Przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania rytuksymabu dla populacji pacjentów zgodnej określonych kodami ICD-10: C81.1, C81.7, C81.9.

Analiza kliniczna wykonana na bazie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, w których rytuksymab w ocenianych wskazaniach stosowano głównie w terapii skojarzonej wykazała, iż stosowanie rytuksymabu wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie odnoszącej się przede wszystkim do uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez zdarzeń negatywnych.

Wyniki analizy wskazują, iż stosowanie rytuksymabu będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na podstawowy schemat dawkowania o 51 987,0 zł (34 658,01 – 69 316,02) z perspektywy płatnika publicznego.

## 7. Analiza wpływu na budżet

### 7.1. Aktualny stan finansowania

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (Dz.U.14.42), rytuksymab (produkt leczniczy MabThera) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programów lekowych: B.33: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08); B.12.: leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83) oraz w ramach katalogu chemioterapii w następujących rozpoznaniach wg kodu ICD 10: C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9, C88, C88.0, C88.1, C88.2, C88.3, C88.7, C88.9, C91, C91.0, C91.1, C91.2, C91.3, C91.4, C91.5, C91.7 i C91.9. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 31. Zestawienie wskazań w ramach których, rytuksymab jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Refundowane wskazanie	
		W ramach programu lekowego	W ramach chemioterapii
MabThera, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, 5909990418817	1035.0, Rituximabum	B.33.- leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08); B.12 - leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83)	Zał C51: C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T; C84.0 ziarniak grzybiasty; C84.1 choroba Sezary' ego; C84.2 chłoniak strefy T; C84.3 chłoniak limfoepitelioidalny; C84.4 obwodowy chłoniak z komórek T; C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T; C85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezziarnicznych; C85.0 mięsak limfatyczny; C85.1 chłoniak z komórek b, nieokreślony; C85.7 inne określone postacie chłoniaka niezziarnicznego; C85.9 chłoniak niezziarniczny, nieokreślony; C88 złośliwe choroby immunoproliferacyjne; C88.0 makroglobulinemia Waldenströma; C88.1 choroba łańcuchów ciężkich alfa; C88.2 choroba łańcuchów ciężkich gamma; C88.3 choroba immunoproliferacyjna jelita cienkiego; C88.7 inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne; C88.9 złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone; C91 białaczka limfatyczna; C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna; C91.1 przewlekła białaczka limfocytowa; C91.2 podostra białaczka limfocytowa; C91.3 białaczka prolifocytarna; C91.4 białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell); C91.5 białaczka dorosłych z komórek T; C91.7 inna białaczka limfatyczna; C91.9 białaczka limfatyczna, nieokreślona
MabThera, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 500 mg; 1 fiol. a 50 ml; 5909990418824			
Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych			

Cena hurtowa brutto produktów leczniczych MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg oraz MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg wynosi 6418,15 zł (12,8363 zł za mg). Produkt leczniczy MabThera jest jedynym znajdującym się w grupie limitowej 1035.0, Rituximabum a więc cena hurtowa brutto jest tożsama z wysokością limitu finansowania. Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 32. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną rytuksymab wg Obwieszczenia MZ Dz.U.14.42.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	OZ PR/OZ Zał	PO	WDŚ
Grupa limitowa: 1035.0, Rituximabum								
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. a 10 ml	5909990418817	2445,01	2567,26	2567,26	B.33.; B.12. /C.51	bezpłatne	0 zł
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990418824	6112,52	6418,15	6418,15	B.33.; B.12. /C51		0 zł
UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – Cena hurtowa brutto; WLF – Wysokość limitu finansowania; OZ PR - oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego; OZ Zał - oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10); PO – Poziom odpłatności; WDŚ – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy								
Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych								

## 7.2. Liczebność populacji

Według danych NFZ liczba leczonych pacjentów (na podstawie niepowtarzających się numerów PESEL), u których wykazano rozpoznania C81.1, C81.7, C81.9 w 2013 r. wynosi odpowiednio: 686, 67 oraz 377 pacjentów.

Tabela 33. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ.

Rok realizacji	Rozpoznanie główne ICD10	Liczba pacjentów
2012	C81.1 – stwardnienie guzkowe	686
2012	C81.7 – inna choroba Hodgkina	80
2012	C81.9 - choroba Hodgkina, nieokreślone	401
2013	C81.1 – stwardnienie guzkowe	635
2013	C81.7 – inna choroba Hodgkina	67
2013	C81.9 – choroba Hodgkina, nieokreślone	377

## 7.3. Zestawienie rocznych kosztów wnioskowanej technologii

Oszacowania dokonano na podstawie dawkowania leku zgodnego z opublikowanymi badaniami, ceny substancji na podstawie ceny hutowej produktu leczniczego Mabthera z Obiaweszczenia MZ, średniej długości trwania terapii oraz populacji na podstawie danych NFZ.

Uwaga analityka: wg KRN nowotworów populacja chorych w rozpoznaniu ICD 10:C81 w 2011 r. wynosiła 769 pacjentów (bez podziału na poszczególne podtypy), co znacznie przewyższają dane przedstawione przez NFZ.

Tabela 34. Zestawienie danych dotyczących oszacowania rocznych kosztów stosowania rytuksymabu u pacjentów we wnioskowanych rozpoznaniach.

Wariant	Dawkowanie / mg	Cena za mg / PLN	Średnia powierzchnia ciała pacjenta (m <sup>2</sup> )	długość leczenia w roku/liczba dawek	populacja		
					C81.1	C81.7	C81.9
<b>podstawowy</b>	375mg/m <sup>2</sup> raz na tydzień	12,83	1,8	6	<b>686</b>	<b>67</b>	<b>377</b>
minimalny	375mg/m <sup>2</sup> raz na tydzień	12,83	1,8	4	550	50	270
maksymalny	375mg/m <sup>2</sup> raz na tydzień.	12,83	1,8	8	750	80	450

## 7.4. Oszacowanie wielkości kosztów

Celem analizy było przedstawienie szacunkowych rocznych kosztów finansowania rytuksymabu w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce. Oszacowanie kosztów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 35. Roczne koszty stosowania wnioskowanych technologii z perspektywy płatnika publicznego

Interwencja	Wskazanie	Wariant	Roczny koszt terapii / PLN
Rytuksymab	C81.1	<b>podstawowy</b>	<b>35 749 512</b>
		minimalny	19 052 550
		maksymalny	51 961 500
	C81.7	<b>podstawowy</b>	<b>3 483 130</b>
		minimalny	2 165 063
		maksymalny	5 545 282
	C81.9	<b>podstawowy</b>	<b>19 589 486</b>
		minimalny	9 353 070
		maksymalny	30 447 900

Według danych NFZ, udostępnionych w piśmie z dnia 6 czerwca 2014 r., znak NFZ/DGL/2014/073/0196/W/16918/GRK, koszt refundacji rytuksymabu w rozpoznaniach określonych kodami ICD 10: C81.1., C81.7, C81.9 w 2012 r. wyniósł odpowiednio: 34 289,67 zł (3 zgody), 96 544,55 zł (12 zgód) i 66 735,37 zł (3 zgody) oraz w 2013 r. 15 510,00 zł (1 zgoda), 7 088,37 zł (1 zgoda), 64 910,64 zł (4 zgody). Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 36. Koszty stosowania rytuksymabu w przedmiotowych wskazaniach w 2012 i 2013 roku (wg danych NFZ).

Kod rozpoznania	Liczba wniosków		Liczba unikalnych peseli (pojedynczych pacjentów) dla których wnioskowano o terapię		Liczba wydanych zgód		Łączna kwota refundacji (PLN)	
	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013
<b>C81.1</b>	1	1	1	1	2	1	34 289,67	15 510,00
<b>C81.7</b>	12	1	8	1	12	1	96 544,55	7 088,37
<b>C81.9</b>	3	5	2	4	3	4	66 735,37	64 910,64
<b>Łącznie</b>							<b>197 569,59</b>	<b>87 509,01</b>

Uwaga analityka: W danych otrzymanych od NFZ nie wskazano ilości zrefundowanych mg rytuksymabu oraz nie przedstawiono wartości ceny za 1 mg rytuksymabu.

## 7.5. Ograniczenie i wnioski

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

Oszacowanie jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obciążone jest dużą niepewnością.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania rytuksymabu w ramach chemioterapii chłoniaka Hodgkina: ICD-10: C81.1, C81.7 oraz 81.9 będzie się wiązało odpowiednio z dodatkowymi nakładami rocznymi rządu 35,75 mln PLN (19,1 mln PLN – 52 mln PLN), 3,5 mln PLN (2,2 mln PLN – 5,6 mln PLN), 19,6 mln PLN (9,35 mln PLN – 30,45 mln PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

Według danych NFZ, koszt refundacji rytuksymabu w rozpoznaniach określonych kodami ICD 10: C81.1, C81.7, C81.9 w 2012 r. wyniósł odpowiednio: 34 289,67 zł (3 zgody), 96 544,55 zł (12 zgód) i 66 735,37 zł (3 zgody) oraz w 2013 r. 15 510,00 zł (1 zgoda), 7 088,37 zł (1 zgoda), 64 910,64 zł (4 zgody).

## 8. Podsumowanie

### 8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie rytuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C81.1, C81.7 oraz C81.9.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

#### Problem zdrowotny

Chłoniak Hodgkina to grupa chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej charakteryzujących się występowaniem komórek Reed i Sternberga oraz komórek Hodgkina, otoczonych komórkami odczynowymi, rozwojem głównie w obrębie węzłów chłonnych, tendencją do szerzenia się początkowo przez ciągłość na inne węzły chłonne, a w bardziej zaawansowanych stadiach drogą naczyn krwionośnych.

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

#### HL klasyczny (ang. classical HL – cHL)

- Stwardnienie guzkowe (ang. nodular scleriosis classical HL- NSCHL)
- Postać mieszana (ang. mixed cellularity classical HL - MCCHL)
- Z zanikiem limfocytów (ang. lymphocytic depletion classical HL - LDCHL)
- Bogaty w limfocyty (ang. lymphocyte-rich classical HL - LRCHL)

#### HL nieklasyczny:

- Guzkowy z przewagą limfocytów (ang. nodular lymphocyte predominant HL - NLPHL) lub z przewagą limfocytów (ang. lymphocyte predominant HL - LPHL)

Klasyczny chłoniak Hodgkina (classical Hodgkin lymphoma):

- Chłoniak Hodgkina, typ włóknienia guzkowego (NS, nodular sclerosis) – najczęstsza postać ziarnicy. Występuje u 75% chorych, głównie u młodych dorosłych, częściej u kobiet. Zwykle choroba zlokalizowana jest powyżej przepony. Wyróżnia się dwa podtypy (NS-I i NS-II), z czego drugi typ wykazuje gorsze rokowania.
- Chłoniak Hodgkina, typ mieszanokomórkowy (MC, mixed cellularity) – drugi, co do częstości występowania. Często zajmuje węzły chłonne jamy brzusznej i śledzionę, w większości przypadków w stopniu zaawansowanym z obecnością objawów ogólnych.
- Chłoniak Hodgkina, z dużą ilością limfocytów (lymphocyte rich) – rzadko występująca postać, głównie u młodych mężczyzn, zlokalizowany w węzłach chłonnych szyi, niedający objawów ogólnych. Może ulegać progresji do postaci MC i LD.

Chłoniak Hodgkina z zanikiem limfocytów (LD, lymphocyte depletion) – obecnie bardzo rzadko rozpoznawana postać ziarnicy, występująca przede wszystkim u starszych mężczyzn, w postaci klinicznie zaawansowanej, z objawami ogólnymi, agresywnym przebiegiem i złą prognozą

Zlecenie MZ obejmowało ocenę podania rytuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81.1 - stwardnienie guzkowe, C81.7 - inna choroba Hodgkina oraz C81.9 - choroba Hodgkina nieokreślona.

### Opis wnioskowanej technologii

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.

### Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych, wytycznych, publikacji naukowych stwierdza się, że obecnie opcjami alternatywnymi najczęściej stosowanymi w wskazaniu C 81 wraz z rozszerzeniami są schematy chemioterapii linii BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon, ABVD (adriamycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna), a także schematy DHAP/IGEV/ICE (fosfodihydroksyaceton, fosforan dihydroksyaceton/ ifosfamid, gemcytabina, winorelbina/ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) stosowane u tzw. populacji obciążonej (*vulnerable*). Dodatkowo wskazuje się na możliwość zastosowania substancji brentuksymab vedotin. Ponadto, w leczeniu chłoniaka Hodgkina stosuje się radioterapię miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT) jako monoterapię bądź terapię wspomagającą leczenie chemioterapeutykami.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Zlecenie MZ obejmowało ocenę podania rytuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81.1 - stwardnienie guzkowe, C81.7 - inna choroba Hodgkina oraz C81.9 - choroba Hodgkina nieokreślona. W dostępnej literaturze medycznej nie odnaleziono ścisłego objaśnienia znaczenia klasyfikacji: C81.9 – choroba Hodgkina nieokreślona.

Według klasyfikacji WHO wnioskowane kody C81.1 oraz C81.7 dotyczą klasycznego typu chłoniaka Hodgkina (cHL), stąd w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono przede wszystkim publikacje oceniające skuteczność rytuksymabu w leczeniu cHL.

Rytuksymab w leczeniu choroby Hodgkina był już przedmiotem oceny Agencji: „Leczenie choroby Hodgkina przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), nr: AOTM-OT-0431-19/2011 przeprowadzono aktualizację wyszukiwania (data odjęcia: 03.04.2012 r.). W powyższym raporcie ocenie podlegało podanie rytuksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą Hodgkina, bez wyszczególnienia podtypów i kodów ICD 10, stąd analiza kliniczna obejmowała kod ICD-10: C81 choroba Hodgkina wraz z wszystkimi rozszerzeniami tj. rozpoznanie szersze niż obecnie oceniane. W niniejszym raporcie ograniczono się do przedstawienia wyników z raportu AOTM-OT-0431-19/2011 dotyczących leczenia cHL (pełna analiza kliniczna, z uwzględnieniem nieklasycznego typu chłoniaka Hodgkina (w tym LPHL) zawarta jest na str. 38-45 powyższego raportu) oraz aktualizacji wyników przedstawionej analizy klinicznej.

Na drodze przeglądu baz danych nie odnaleziono opublikowanych badań RCT ani metaanaliz oceniających skuteczność rytuksymabu we wnioskowanych wskazaniach.

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny – Saini 2011, w którym oceniano zastosowanie rytuksymabu w leczeniu cHL oraz LPHL.

Dodatkowo zidentyfikowano 1 publikację raportującą wyniki badania II fazy dotyczącą stosowania rytuksymabu w skojarzeniu ze schematem ABVD w leczeniu nowozdiagnozowanego klasycznego chłoniaka Hodgkina (cHL) (Younes 2012).

W części zasadniczej analizy klinicznej, skrótowo przedstawiono również wyniki badania II fazy (publikacja Advani 2014), w którym oceniano skuteczność rytuksymabu u chorych z chłoniakiem guzkowym z przewagą limfocytów (rozpoznanie to zawiera się w kodzie ICD 10:C81.0, które nie stanowi przedmiotu zlecenia MZ) oraz wyniki badania II fazy (publikacja Gopal 2010), w którym oceniano skuteczność schematu GCDR w leczeniu nawrotowego chłoniaka (w tym również u pacjentów z HL). Odnalezione publikacje raportują wyniki badań obserwacyjnych, stąd oparte na nich wnioski jest ograniczone.

### Saini 2011

Wykonano przegląd literatury w celu odnalezienia badań dotyczących zastosowania rytuksymabu w leczeniu cHL oraz LPHL. W ramach zastosowania rytuksymabu w leczeniu cHL odnaleziono jedynie dwa badania II fazy – Younes 2003 oraz Schulz 2008 oraz 4 opisy przypadków.

Antygen CD20 występuje prawie u wszystkich pacjentów LPHL lecz w znacznej mniejszości u pacjentów z cHL. Wyniki odnalezionych badań wskazują, iż u pacjentów z pozytywną ekspresją CD20 rytuksymab jest terapią uzasadnioną. W odniesieniu do cHL, autorzy przeglądu zwracają uwagę, iż rytuksymab w dotychczas przeprowadzonych badaniach (jedynie badania obserwacyjne) był stosowany z dobrą skutecznością, niemniej jego rola w leczeniu cHL pozostaje nadal niejasna, w związku z tym podanie powinno pozostać ograniczone do badań klinicznych. Ze względu na brak skutecznych terapii ratunkowych w leczeniu nawrotowego cHL z ekspresją CD20 wskazane są dalsze badania nad skutecznością rytuksymabu.

### Younes 2012 - rozpoznanie cHL

W badaniu oceniano skuteczność terapii skojarzonej: rytuksymab, doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, i dakarbazyna (RABVD) u pacjentów z zaawansowanym, klasycznym typem chłoniaka Hodgkina (cHL), nieleczonych dotąd chemioterapią. Rytuksymab podawano w dawce 375mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 6 kolejnych tygodni oraz standardowe dawki ABVD przez 6 cykli. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń/okresu bez powikłań (ang. event free survival EFS). Ostatecznie do badania włączono 78 pacjentów, u których oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo zastosowanego leczenia (pacjentom podano przynajmniej jedną dawkę RABVD).

Wyniki: Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 68 miesięcy (26-110) 5 letni EFS oraz OS odnotowano odpowiednio u 83% (95% CI, 72%-90%) i 96% (95% CI, 88%-99%) pacjentów. EFS analizowano również ze względu na stopień zaawansowania choroby (kryteria Ann Arbor), IPS (Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny) oraz ekspresję CD20 na komórkach H/RS. Pacjenci wykazywali 5 letni EFS na poziomie:

- 82 i 82% w II i III/IV stadium choroby,
- 88% (95% CI, 74%-95%) z IPS 0-2 (n=35), 73% (95% CI, 50%-86%) z IPS > 2 (n=43)
- 93% w grupie CD<sup>+</sup> i 77% CD<sup>-</sup> i (ekspresję CD20 oceniano u 70 pacjentów; n CD20<sup>+</sup> =14 (20%), CD20<sup>-</sup> = n 56 (80%)).

We wszystkich badaniach rytuksymabu w rozpoznaniu cHL włączonych do niniejszego raportu oraz raportu AOTM-OT-0431-19/2011, wspólnymi i głównymi punktami końcowymi były odpowiedzi na leczenie – ORR, CR, Cru oraz PR. Dodatkowo w publikacji Kasamon 2012 i Younes 2012 przedstawiono wyniki dla EFS i OS. Agregację wyników pomiarów tych parametrów, z podziałem na typ terapii, wskazaniem rozpoznania i etapu leczenia prezentują poniższe tabele.

Tabela 37. Odpowiedzi na leczenie uzyskiwane w poszczególnych badaniach.

	ORR	CR + CRu	PR
Younes 2012 - R + ABVD (pacj. z zaawansowanym cHL – II-IV st.)	(CR + CRu + PR) 72/73 (96%)	CR: 49, CRu: 19 (93%)	4/73 (5,5%)

Tabela 38. Wyniki dla EFS z badań Kasmon 2012 i Younes 2012.

Zmienna	Wartość
---------	---------

Kasamon 2012	
Mediana okresu obserwacji 33 mies. (11-56)	
3-letni EFS	83% (CI: 68-92%)
3-letni OS	98% (CI: 86-100%)
3-letni EFS, IPS $\leq$ 2	79% (CI: 47-93%)
3-letni EFS, IPS $\geq$ 3	76% (CI: 43-92%)
Younes 2012	
Mediana okresu obserwacji 68 mies. (26-110)	
5-letni EFS	83% (CI: 72-90%)
5-letni OS	96% (CI: 88-99%)
5-letni EFS, st. II	82% *
5-letni EFS, st. III/IV	82%*
5-letni EFS, IPS 0-2 (n=43)	88% (CI: 74-95%)
5-letni EFS, IPS>2 (n=35)	73% (CI: 50-86%)
5-letni EFS, CD <sup>+</sup> (n=14 tj. 20%)	93% *
5-letni EFS, CD <sup>-</sup> (n=56 tj. 80%)	77% *

\* brak danych o przedziałach ufności

## Bezpieczeństwo

### Younes 2012

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem zaliczono: neutropenię (23 pacjentów tj. 23%), zmęczenie (7 pacjentów tj. 9%) oraz nudności (6 pacjentów tj. 8%). U 1 pacjenta odnotowano przedłużoną cytopenię po 5 cyklach RAVBD, z związku z czym nie przeprowadzono 6. cyklu leczenia. U jednego pacjenta odnotowano również wystąpienie zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jiroveci* po trzecim cyklu chemioterapii. Wszyscy włączeni pacjenci otrzymywali leczenie wstępne z zastosowaniem leków przeciwwymiotnych.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa włączono opis 2 pacjentów - pierwszy ze zdiagnozowanym chłoniakiem z małych limfocytów, drugi z chłoniakiem z komórek płaszczka, u których podczas wlewu rytuksymabu odnotowano odpowiednio wystąpienie migotania przedsionków oraz bólu w klatce piersiowej z towarzyszącą gorączką i dreszczami. (Passalia 2013).

### Charakterystyka produktu leczniczego MabThera

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często  $\geq$ 1/10) rejestrowanych w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią należą: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczynioruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (bardzo często  $\geq$ 1/10) zgłaszanych podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, występujących u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących produkt MabThera należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, reakcje związane z wlewem dożylnym (nadciśnienie tętnicze, mdłości, zaczerwienienie, gorączka, świąd pokrzywka, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie, katar, dreszcze, tachykardia, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień), ból głowy, zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM.

Na stronach internetowych URPL, EMA i FDA odnaleziono szereg komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu, w których informowano o przypadkach postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończonej zgonem, reakcjach na wlew dożylny, prowadzących do zgonu, ciężkich reakcjach skórnych, takich jak toksyczna nekroliza naskórka (TEN) oraz zespół Stevensa-Johnsona (SJS) oraz reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów przyjmujących preparat MabThera (Europa) lub Rituxan (USA).

### Analiza ekonomiczna

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność kliniczną rytuksymabu w porównaniu z aktywną grupą kontrolną w populacji zgodnej z



wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji.

Przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji stosowania rytuksymabu dla populacji pacjentów zgodnej określonych kodami ICD-10: C81.1, C81.7, C81.9.

Analiza kliniczna wykonana na bazie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej, w których rytuksymab w ocenianych wskazaniach stosowano głównie w terapii skojarzonej wykazała, iż stosowanie rytuksymabu wiązało się z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie odnoszącej się przede wszystkim do uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez zdarzeń negatywnych.

Wyniki analizy wskazują, iż stosowanie rytuksymabu będzie się wiązało z szacowanym zwiększeniem kosztów terapii przypadających na podstawowy schemat dawkowania (375 mg/m<sup>2</sup> raz na tydzień przez 6 tygodni) o 52 tys. zł (34,7 tys. zł – 69,3 tys. zł) z perspektywy płatnika publicznego.

### **Analiza wpływu na budżet**

Oszacowanie zawiera jedynie koszty stosowania terapii oparte o koszty zakupu substancji czynnych. Oszacowanie nie zawiera kosztów leczenia pacjenta w przypadku, gdy leczenie nie wykaże 100% skuteczności, a także nie obejmuje kosztów leczenia działań niepożądanych leków.

Oszacowanie jest bardzo ogólne i ze względu na specyfikę programu chemioterapii niestandardowej obciążone jest dużą niepewnością.

W wariantcie podstawowym przeprowadzonego oszacowania wpływu na budżet finansowania rytuksymabu w ramach chemioterapii chłoniaka Hodgkina: ICD-10: C81.1, C81.7 oraz 81.9 będzie się wiązało odpowiednio z dodatkowymi nakładami rocznymi rządu 35,75 mln PLN (19,1 mln PLN – 52 mln PLN), 3,5 mln PLN (2,2 mln PLN – 5,6 mln PLN), 19,6 mln PLN (9,35 mln PLN – 30,45 mln PLN) z perspektywy płatnika publicznego.

Według danych NFZ, koszt refundacji rytuksymabu w rozpoznaniach określonych kodami ICD 10: C81.1, C81.7, C81.9 w 2012 r. wyniósł odpowiednio: 34 289,67 zł (3 zgody), 96 544,55 zł (12 zgód) i 66 735,37 zł (3 zgody) oraz w 2013 r. 15 510,00 zł (1 zgoda), 7 088,37 zł (1 zgoda), 64 910,64 zł (4 zgody).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (Dz.U.14.42), rytuksymab (produkt leczniczy MabThera) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programów lekowych: B.33: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05,M06, M08); B.12.: leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83) oraz w ramach katalogu chemioterapii w następujących rozpoznaniach wg kodu ICD 10: C84, C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9, C88, C88.0, C88.1, C88.2, C88.3, C88.7, C88.9, C91, C91.0, C91.1, C91.2, C91.3, C91.4, C91.5, C91.7 i C91.9.

### **Rekomendacje kliniczne**

Łącznie odnaleziono 13 rekomendacji, dotyczących leczenia choroby Hodgkina. Odnalezione wytyczne nie wymieniają rytuksymabu w schematach leczenia klasycznego chłoniaka Hodgkina, w ramach którego zawierają się wnioskowane wskazania C81.1 i C81.7.

Wytyczne rekomendują stosowanie rytuksymabu w chłoniaku z przewagą limfocytów (ICD 10: C81.0).

### **Rekomendacje finansowania**

Nie odnaleziono.

## 9. Piśmiennictwo

- Advani 2014** Ranjana H. Advani, Sandra J. Horning, Richard T. Hoppe, Sarah Daadi, John Allen, Yasodha Natkunam, and Nancy L. Bartlett. Mature Results of a Phase II Study of Rituximab Therapy for Nodular Lymphocyte–Predominant Hodgkin Lymphoma *JCO* Mar 20, 2014:912-918;
- Aksoy 2009** Aksoy S., Dizdar O., Hayran M., Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: A systematic review and meta-analysis, *Leukemia and Lymphoma* 2009, 50 (3): 357-365.
- AOTM-OT-043-19/2011** „Leczenie choroby Hodgkina przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), nr: AOTM-OT-0431-19/2011
- BHJ 2014** Collins P.G., Parker N.A., Pocock C., Kayani I., Sureda A., Illidge T., Ardeschna K., Linch C.D., Peggs S.K., on behalf of British Committee for Standards in Haematology, and the British Society of Blood and Marrow Transplantation. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology* 2014; 164:39-52.
- Boye 2003** Boye J., Elter T., Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Annals of Oncology* 2003; 14: 520-535.
- Budde 2012** Budde, L.E.A. Full dose bendamustine (treanda) can be safely combined with rituximab, etoposide and carboplatin (TREC): Results of a phase I trial in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Blood* 2012; abstrakt konferencyjny
- Cochrane 2010** Bauer, K.H. 2010. Eleventh biannual report of the Cochrane Haematological Malignancies Group: Focus on Hodgkin lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(12): E1.
- Cheson 2013** Cheson, B.D.C. 2013. A dose-finding study of bendamustine, rituximab and lenalidomide in relapsed and refractory lymphoma. *Hematological Oncology*, 2013; abstrakt konferencyjny
- CHMG 2010** Bauer K. Herbst C., Brillant C., Kluge S., Skoetz N., Engert A. Eleventh Biannual report of the Cochrane Malignancies Group: Focus on Hodgkin Lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2010; 102(12).
- ESMO 2009** D.A. Eichenauer, A. Engert, M. Dreyling. Clinical Practice Guidelines. Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011; 22(6):55-58
- ESMO 2011** D.A. Eichenauer, A. Engert, M. Dreyling, Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 6): vi55-vi58
- Gopel 2010** Ajay K. Gopal, Oliver W. Press, Andrei R. Shustov, Stephen H. Petersdorf, Ted A. Gooley, Jasmine T. Daniels, Mitchell A. Garrison, George F. Gjersted, Matthew Lonergan, Anne E. Murphy, Julie C. Smith and John M. Pagel. Efficacy and Safety of Gemcitabine (G), Carboplatin (C), Dexamethasone (D), and Rituximab (R) in Patients with Relapsed/Refractory Lymphoma: A Prospective Multi-center Phase II Study of by the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC), *Leuk Lymphoma*. 2010 August ; 51(8): 1523–1529.
- ISH 2009** Brusamolino E., Bacigalupo A., Barosi G., Biti G., Gobbi G.P., Levis A., Marchetti M., Santoro A., Zinzani L.P., Tura S. Classical hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow up. *Haematologica* 2009; 94(4):550-565.
- Kasamon 2012** Kasamon, Y.L., Jacene, H.A., Gocke, C.D., Swinnen, L.J., Gladstone, D.E., Perkins, B., Link, B.K., Popplewell, L.L., Habermann, T.M., Herman, J.M., Matsui, W.H., Jones, R.J., and Ambinder, R.F. (2012): A phase II study of rituximab-ABVD in classical Hodgkin lymphoma, *Blood*.
- Kimby 2005** Kimby E., 2005, Tolerability and safety of rituximab (MabThera®). *Onkologia w Praktyce Klinicznej*; 2(3):127-144.
- Mobracher 2005** Mohrbacher A. B cell non-Hodgkin's lymphoma: rituximab safety data. *Arthritis Research & Therapy*. 2005; 7 (Suppl. 3): S19-S25.
- NCCN 2013** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guideline Hodgkin Lymphoma. 2013.
- NCCN 2014** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guideline Hodgkin Lymphoma. 2014.
- NGC 2011** Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 1;29(31):4189-98
- NGC 2010** POGO Antineoplastic-Induced Nausea and Vomiting Guideline Development Panel. Guideline for classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. Toronto (ON): Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO); 2010 Aug 11. 84 p.
- NGC 2012** Terezakis SA, Metzger ML, Constine LS, Hodgson DC, Schwartz CL, Advani R, Flowers CR, Hoppe BS, Ng A, Roberts KB, Shapiro R, Wilder RB, Yunes MJ, Expert Panel on Radiation Oncology-Lymphoma. ACR Appropriateness Criteria® pediatric Hodgkin lymphoma. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2012. 16 p.
- NGC 2012** Alberta Provincial Hematology Tumour Team. Lymphoma. Edmonton (Alberta): Alberta Health Services, Cancer Care; 2012 Sep. 78 p. (Clinical practice guideline; no. LYHE-002).
- Okii 2008** Okii Y, Pro B, Fayad L E, et al. Phase 2 Study of Gemcitabine in Combination With Rituximab in Patients With recurrent or Refractory Hodgkin Lymphoma, *Cancer* 2008: 112: 831-836.
- Passalia 2013** Passalia C, Minetto P, Arboscello E, Balleari E, Bellodi A, Del Corso L, Molinari E, Ponassi I, Oneto C, Sicbaldi V, Ghio Cardiovascular adverse events complicating the administration of rituximab: report of two cases. *R. Tumori*. 2013 Nov-Dec;99(6):288e-92e.
- Podlewski 2009** J.K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlowska. *Leki współczesnej terapii*. Wydanie XIX. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009

<b>PUO 2013</b>	Wróbel Tomasz. Chłoniak Hodgkina. Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013; 2(2):981-990.
<b>Rehwald 2003</b>	Rehwald U, Schulz H, Reiser M, et al. Treatment of relapsed CD20 Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group, Blood 2003; 101:420-424.
<b>Saini 2011</b>	Kamal S. Saini a, Hatem A. Azim Jr. a, Emilia Cocorocchio b, Anna Vanazzi b, Mon ka Lamba Saini c, Paola Rafaniello Ravielle d, Giancarlo Pruneri d, Fedro A. Peccatori, Rituximab in Hodgkin lymphoma: Is the target always a hit? Cancer Treatment Reviews 37 (2011) 385-390
<b>Schulz 2008</b>	Schulz,H., Rehwald,U., Morschhauser,F., Elter,T., Driessen,C., Rudiger,T., Borchmann,P., Schnell,R., Diehl,V., Engert,A., and Reiser,M. (2008): Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG), Blood, 111:109-111.
<b>Szczeklik 2013</b>	Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
<b>Younes 2003</b>	Younes,A., Romaguera,J., Hagemester,F., McLaughlin,P., Rodriguez,M.A., Fiumara,P., Goy,A., Jeha,S., Manning,J.T., Jr., Jones,D., Abruzzo,L.V., and Medeiros,L.J. (2003): A pilot study of rituximab in patients with recurrent, classic Hodgkin disease, Cancer, 98:310-314
<b>Younes 2012</b>	Younes A, Oki Y, McLaughlin P, Copeland AR, Goy A, Pro B, Feng L, Yuan Y, Chuang HH, Macapinlac HA, Hagemester F, Romaguera J, Samaniego F, Fanale MA, Dabaja BS, Rodriguez MA, Dang N, Kwak LW, Neelapu SS, Fayad LE. Phase 2 study of rituximab plus ABVD in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma, Blood. 2012 May 3;119(18):4123-8.

## Załącznik 1.

Tabela 39. Zestawienie produktów leczniczych refundowanych w Polsce w ramach chemioterapii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81.1, C81.7, C81.9.

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzęd. cena zbytu	Wys. limitu finans.
Bendamustinum hydrochloridum	Levact, proszek do sporz. koncentratu r-ru do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiol. a 25 mg, 5909990802210	1115.0, Bendamustyna	1620,00	1701,00
	Levact, proszek do sporz. koncentratu r-ru do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiol. a 100 mg, 5909990802234		6480,00	6804,00
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę, 1 fiolka a 10 ml, 5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,90	14,67
	Carbomedac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, 5909990816163		41,90	44,00
	Carbomedac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, 5909990816170		102,06	107,16
	Carbomedac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, 5909990816187		193,32	176,00
	Carbomedac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, 5909990816194		270,00	283,50
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990450015		22,68	14,67
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 15 ml, 5909990450022		46,44	44,00
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 450 mg, 1 fiol.a 45 ml, 5909990450039		140,40	132,00
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 600 mg, 1 fiol.a 60 ml, 5909990662753		187,92	176,00
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990662760		270,00	283,50
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990776726		15,66	14,67
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990776733		46,99	44,00
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990776740		123,90	130,10
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990787371		149,43	132,00
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990787388		17,46	14,67
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990787395		43,20	44,00
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml, 5909990787401		199,24	176,00
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990477418		24,84	14,67
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990477425		41,91	44,00
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990477432	102,29	107,40		
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg, 25 tabl., 5909990345618	1099.0, Chlorambucilum	259,20	272,16
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 25 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909990180820		21,60	22,68
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990180837		37,80	39,69
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909991069698		8,96	9,41
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909991069704		42,12	44,23
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990722600		8,64	9,07
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990722631		34,56	36,29

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzęd. cena zbytu	Wys. limitu finans.	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990722648		67,50	70,88	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990838745		8,64	9,07	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990838769		34,56	36,29	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990894772		66,96	70,31	
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	1010.1, i 1010.2, Cyclophosphamidum	72,52	76,15	
	Endoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fiol.s.subs., 5909990240913		14,58	15,31	
	Endoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs., 5909990241019		54,96	57,71	
Cytarabina	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol.a 10 ml, 5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990181223		84,24	88,45	
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml, 1 fiol.a 40 ml, 5909990624935		168,48	176,90	
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990640188		8,42	8,84	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml, 5909991028084		8,42	8,84	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909991028091		42,12	44,23	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909991028107		84,24	88,45	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 20 ml, 5909991028138		168,48	176,90	
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 100 mg, 1 amp. (+1 rozp.), 5909990154715		11,03	11,58	
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol.s.subs. (+ rozp.), 5909990314515		42,12	44,23	
	Cytosar, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs., 5909990314614		84,24	88,45	
	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990219278	1011.2, Cytarabinum depocyte	6318,00	6633,90	
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiw. infuzji, 100 mg, 10 fiol., 5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	162,76	
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiw. infuzji, 200 mg, 10 fiol., 5909990467020		310,07	325,52	
	Detimedac 100 mg, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiw. lub infuzji, 100 mg, 10 fiol. po 100 mg, 5909991029500		155,03	162,76	
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporz. r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. po 1000 mg, 5909991029807		155,03	162,76	
	Detimedac 200 mg, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiw. lub infuzji, 200 mg, 10 fiol. po 200 mg, 5909991029609		310,07	325,52	
	Detimedac 500 mg, proszek do sporz. r-ru do infuzji, 500 mg, 1 fiol. po 500 mg, 5909991029708		77,50	81,38	
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	9,07	
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990471027		36,72	38,56	
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml), 5909990235612		10,93	9,07	
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol.liof., 5909990235711		36,72	38,56	
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909991128517		8,96	9,07	
		Caelyx, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836,00	1927,80
		Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,07
		Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 25 ml, 5909990429028		43,20	45,36
		Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 50 ml, 5909990614837		86,40	90,72
		Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 100 ml, 5909990614844		172,80	181,44
		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990859405		16,09	9,07
		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990859443		30,24	18,14
		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990859474		38,88	40,82
		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 75 ml, 5909990859481		103,68	108,86
		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990859535		138,24	145,15
		Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990851386		7,34	7,71
		Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990851393		36,73	38,57
	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporz. koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporz. koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), 5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4512,19	
Epirubicini hydrochlori	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,20	45,36	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990661503		64,80	68,04	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzęd. cena zbytu	Wys. limitu finans.
dum	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990661527		97,20	102,06
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990661534		189,00	198,45
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990661541		378,00	396,90
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909991104313		35,64	37,42
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909991104320		180,36	189,38
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909991104337		361,80	379,89
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909991104344		723,60	759,78
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990796373		31,32	32,89
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990796397		96,12	100,93
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990796403		367,20	385,56
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990645275		33,67	35,35
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990645299		181,15	190,21
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990645305		199,15	209,11
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990645312		370,83	389,37
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml (szklana), 5909990752416		32,40	34,02
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990752515		138,24	145,15
	Etoposidum		Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 2,5 ml, 5909990776016	1016.0, Etoposidum
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990776115		21,60	17,01	
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 10 ml, 5909990776214		43,20	34,02	
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 400 mg, 1 fiol. a 20 ml, 5909990776313		86,40	68,04	
Etoposid Actavis, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909991070083		16,20	17,01	
Fludarabini phosphas	Fludalym, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg, 5 fiol., 5909990683567	1017.1, Fludarabium inj 1017.2, Fludarabium p.o.	406,08	426,38
	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg, 15 tabl., 5909991183318		1247,81	1310,20
	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg, 20 tabl., 5909991183325		1663,74	1746,93
	Fludarabine Teva, koncentrat do sporz. r-ru do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol.a 2 ml, 5909990082377		291,60	306,18
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg, 100 kaps., 5909990836758	1021.0, Hydroxycarbamidum	64,58	67,81
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg, 100 kaps., 5909990944927		86,12	67,81
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol., 5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44
	Holoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 2 g, 1 fiol., 5909990241217		217,62	228,50
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg, 25 tabl., 5909990283514	1098.0, Melphalanum	311,04	326,59
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990186112	1027.0, Mercaptopurinum	21,22	22,28
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj. 1028.3, Methotrexatum p.o	378,00	396,90
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg, 50 tabl., 5909990453726		8,09	8,49
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg, 50 tabl., 5909990453825		16,18	16,99
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg, 50 tabl., 5909990453924		32,36	33,98
	Trexan, tabl., 2,5 mg, 100 tabl., 5909990111619		16,19	16,99
	Trexan, tabl., 10 mg, 100 tabl. (1 poj.), 5909990730346		64,80	67,96
Plerixaforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 1 fiol.a 1,2 ml, 5909990728473	1126.0, Plerixafor	25142,40	26399,52
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporz. koncentratu r-ru do infuzji, 15 mg, 1 fiol., 5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,80	551,12
	Tepadina, proszek do sporz. koncentratu r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol., 5909990893553		3499,20	3674,16
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 5 mg, 10 fiol.s.subs. (+ rozp.), 5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216,00	226,80
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 1 ml, 5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,50
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990669523		125,71	132,00
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 1 mg, 10 fiol.s.subs. (+ rozp.), 5909990117413		259,20	272,16
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj 1042.2, Vinorelbinum	648,00	612,36
	Navelbine, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990173624		2916,00	3061,80
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg, 1 kaps., 5909990945016		174,59	183,32
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg, 1 kaps., 5909990945115		261,88	274,97

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzęd. cena zbytu	Wys limitu finans.
	Navirel, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 1 ml, 5909990573325	p.o.	745,20	612,36
	Navirel, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990573349		1490,40	1564,92
	Neocitec, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 1 ml, 5909990668045		64,80	61,24
	Neocitec, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml, 5909990668052		291,60	306,18

## 9.1. Strategia wyszukiwania informacji

Tabela 40. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji ICD: C81Embase (Ovid). (data dostępu 28.05.2014 r)

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
76	74 and 75	278
75	hodgkin.ti,ab.	19497
74	72 not 73	441
73	non-hodgkin.ti.	4235
72	70 not 71	714
71	limit 70 to (book or book series or conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review" or "review")	897
70	68 and 69	1611
69	rituximab.ti,ab.	19200
68	60 and 67	3424
67	Hodgkin lymphoma.mp. or exp Hodgkin disease/	36493
66	from 65 keep 7, 17, 24, 55, 60, 68	6
65	60 and 64	68
64	62 or 63	1689
63	((nodular and (sclerosing or sclerosis) and (HD or HL or Hodgkin disease or Hodgkin lymphoma or Hodgkin lymphomas or Hodgkin's disease or Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's lymphomas or subtype or type)).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword])	1689
62	exp nodular sclerosis Hodgkin lymphoma/	490
61	59 and 60	8
60	55 or 56	39902
59	57 or 58	8033
58	((adenoma and (sebaceous or sebaceum)) or (bourneville and (disease or syndrome or sclerosis)) or epiloia or (pringle and (disease or syndrome)) or (sclerosis and (tuberous or tuberose))).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword])	8033
57	tuberous sclerosis.mp. or exp tuberous sclerosis/	7462
56	("idec c2b8" or mabthera or reditux or rituxan or rituxin or rituximab).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword])	39902
55	rituximab.mp. or exp rituximab/	39875
54	28 and 53	1149
53	31 or 34 or 39 or 52	3554128
52	44 or 45 or 51	2169956
51	46 or 47 or 48 or 49 or 50	1448386
50	"guideline* ".ti,ab,kw.	263725
49	"Guidance* ".ti,ab,kw.	78785
48	"recommendation* ".ti,ab,kw.	179139
47	"standard* ".ti,ab,kw.	955443
46	"consensus* ".ti,ab,kw.	120368
45	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	311968
44	40 or 41 or 42 or 43	728603

43	(evidence and based and medicine).ti,ab,kw.	25241
42	(outcomes and research).ti,ab,kw.	80175
41	(consensus and development).ti,ab,kw.	15187
40	exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/	643283
39	35 or 38	1932962
38	36 and 37	1744526
37	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	5640538
36	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	3345503
35	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	461088
34	32 or 33	105772
33	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	70783
32	exp meta analysis/	79141
31	29 or 30	125591
30	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	93991
29	exp "systematic review"/	75078
28	8 and 27	3702
27	9 or 10 or 14 or 16 or 18 or 22 or 24	38562
26	reed sternberg disease.ti,ab,kw.	0
25	reed hodgkin disease.ti,ab,kw.	0
24	11 and 23	38
23	morbus.ti,ab,kw.	792
22	lymphogranulomatosis.ti,ab,kw.	210
21	19 and 20	0
20	"malignn".ti,ab,kw.	433673
19	lymphomagranuloma.ti,ab,kw.	0
18	11 and 17	17256
17	lymphoma.ti,ab,kw.	126526
16	11 and 15	542
15	sclerosis.ti,ab,kw.	109201
14	12 and 13	247
13	granulomatosis.ti,ab,kw.	8150
12	malignant.ti,ab,kw.	277466
11	hodgkin.ti,ab,kw.	20602
10	hodgkin disease.ti,ab,kw.	1569
9	exp Hodgkin disease/	27434
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	39894
7	rituxin.ti,ab,kw.	8
6	rituxan.ti,ab,kw.	388
5	reditux.ti,ab,kw.	2
4	idec c2b8.ti,ab,kw.	59
3	mabthera.ti,ab,kw.	258
2	rituximab.ti,ab,kw.	19715
1	exp rituximab/	38952

Tabela 41. Strategia i wyniki wyszukiwania informacji ICD: C81 – Medline (Ovid). (data dostępu 6.06.2014 r.)

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
76	74 and 75	268
75	hodgkin.ti,ab.	15529
74	72 not 73	303
73	non-hodgkin.ti.	3596
72	70 not 71	564

71	limit 70 to (book or book series or conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review" or "review") [Limit not valid in Ovid MEDLINE(R),Ovid MEDLINE(R) In-Process; records were retained]	165
70	68 and 69	729
69	rituximab.ti,ab.	10651
68	60 and 67	835
67	Hodgkin lymphoma.mp. or exp Hodgkin disease/	38072
66	[from 65 keep 7, 17, 24, 55, 60, 68]	0
65	60 and 64	7
64	62 or 63	1448
63	(nodular and (sclerosing or sclerosis) and (HD or HL or Hodgkin disease or Hodgkin lymphoma or Hodgkin lymphomas or Hodgkin's disease or Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's lymphomas or subtype or type)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	1448
62	exp nodular sclerosis Hodgkin lymphoma/	0
61	59 and 60	0
60	55 or 56	12368
59	57 or 58	7562
58	((adenoma and (sebaceous or sebaceum)) or (bourneville and (disease or syndrome or sclerosis)) or epiloia or (pringle and (disease or syndrome)) or (sclerosis and (tuberous or tuberose))).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	7562
57	tuberous sclerosis.mp. or exp tuberous sclerosis/	6914
56	("idec c2b8" or mabthera or reditux or rituxan or rituxin or rituximab).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	12368
55	rituximab.mp. or exp rituximab/	12322
54	28 and 53	401
53	31 or 34 or 39 or 52	3261468
52	44 or 45 or 51	1887026
51	46 or 47 or 48 or 49 or 50	1200499
50	"guideline* ".ti,ab,kw.	191390
49	"Guidance* ".ti,ab,kw.	61210
48	"recommendation* ".ti,ab,kw.	148278
47	"standard* ".ti,ab,kw.	803625
46	"consensus* ".ti,ab,kw.	100863
45	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	23957
44	40 or 41 or 42 or 43	808464
43	(evidence and based and medicine).ti,ab,kw.	15704
42	(outcomes and research).ti,ab,kw.	59890
41	(consensus and development).ti,ab,kw.	12376
40	exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/	744611
39	35 or 38	1632702
38	36 and 37	1470983
37	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	5148213
36	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	3132963
35	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	458987
34	32 or 33	70933
33	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	54759
32	exp meta analysis/	48562
31	29 or 30	77379
30	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	77379
29	exp "systematic review"/	0



28	8 and 27	785
27	9 or 10 or 14 or 16 or 18 or 22 or 24	39891
26	reed sternberg disease.ti,ab,kw.	0
25	reed hodgkin disease.ti,ab,kw.	0
24	11 and 23	41
23	morbus.ti,ab,kw.	908
22	lymphogranulomatosis.ti,ab,kw.	1806
21	19 and 20	0
20	"malign*".ti,ab,kw.	408220
19	lymphomagranuloma.ti,ab,kw.	0
18	11 and 17	11503
17	lymphoma.ti,ab,kw.	114105
16	11 and 15	345
15	sclerosis.ti,ab,kw.	93836
14	12 and 13	308
13	granulomatosis.ti,ab,kw.	8035
12	malignant.ti,ab,kw.	280562
11	hodgkin.ti,ab,kw.	15554
10	hodgkin disease.ti,ab,kw.	1345
9	exp Hodgkin disease/	30666
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	10771
7	rituxin.ti,ab,kw.	1
6	rituxan.ti,ab,kw.	226
5	reditux.ti,ab,kw.	1
4	idec c2b8.ti,ab,kw.	52
3	mabthera.ti,ab,kw.	132
2	rituximab.ti,ab,kw.	10683

## 9.2. Diagram selekcji badań

