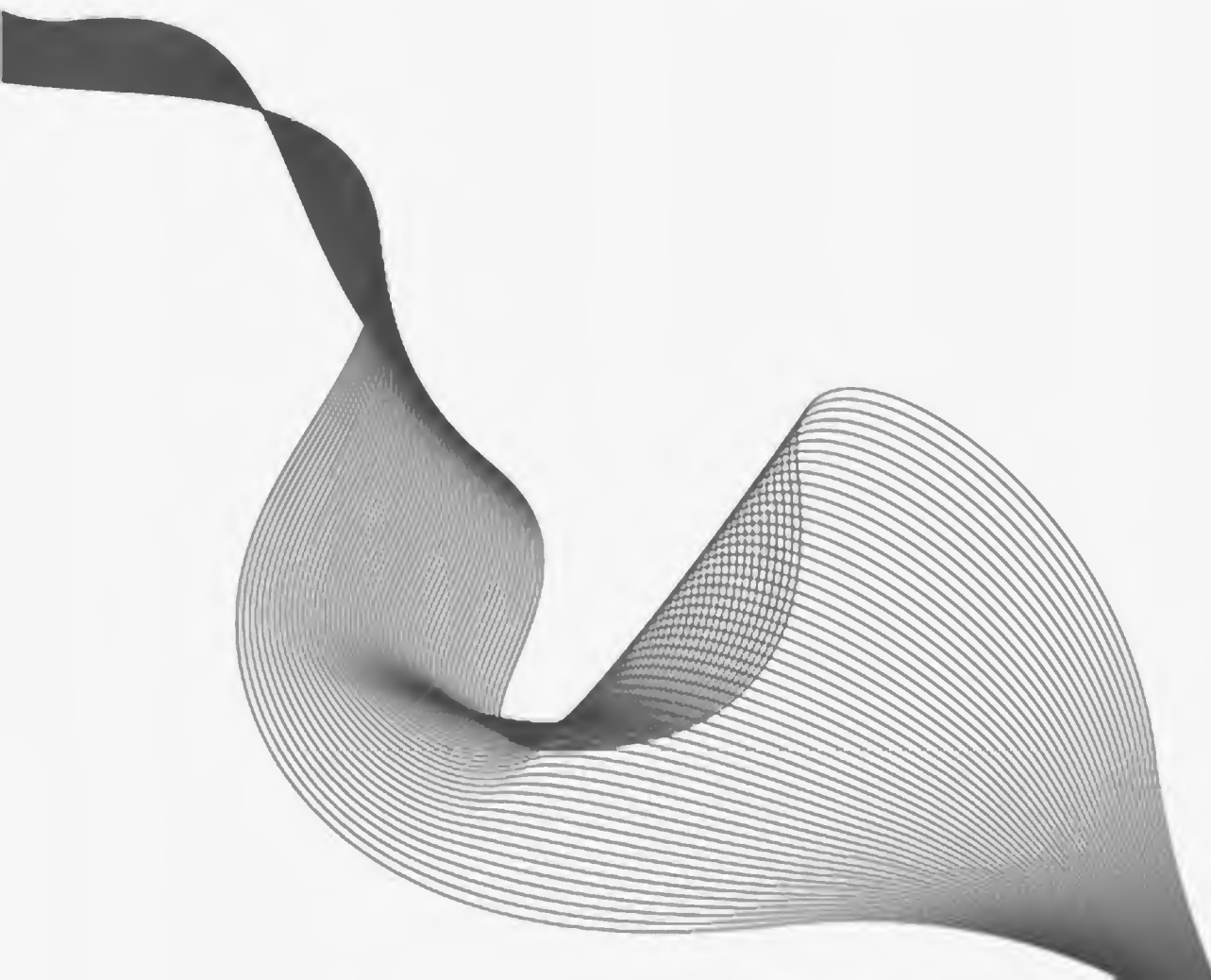


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym
w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe
oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B

Wersja 1.00
Kraków, kwiecień 2014 r.

Autorzy:



Spis treści

1. Wstęp.....	7
1.1. Cel analizy	7
1.2. Zakres analizy	7
2. Zakres i metodyka raportu HTA	8
2.1. Analiza kliniczna	8
2.2. Analiza ekonomiczna	9
2.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	10
3. Podsumowanie wyników raportu HTA	12
3.1. Analiza kliniczna	12
3.2. Analiza ekonomiczna	21
3.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	22
4. Problem zdrowotny	24
4.1. Populacja docelowa.....	24
4.2. Definicja oraz rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10.....	24
4.3. Kryteria kwalifikacji oraz rozpoznanie	26
4.4. Epidemiologia.....	27
4.5. Etiologia i patogeneza.....	36
4.6. Naturalny przebieg choroby i rokowanie.....	37
4.7. Kryteria odpowiedzi na leczenie.....	40
4.8. Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna i postępowanie w Polsce.....	43
4.9. Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna i postępowanie w Europie	46
5. Charakterystyka ocenianej interwencji oraz komparatora.....	49
6. Dostępność i stan finansowania terapii chłoniaków nieziarnicznych w Polsce	56
7. Wytyczne i rekomendacje kliniczne	60
8. Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie stosowania rytuksymabu s.c.	63
9. Wybór komparatorów dla ocenianej technologii wraz z uzasadnieniem.....	65
10. Bibliografia	66
11. Spis tabel.....	68

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Działanie/działania niepożądane (<i>Adverse Event(s)</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Transaminase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>Agency for Health Technology Assessment in Poland</i>)
AP	Fosfataza zasadowa (<i>Alkaline Phosphatase</i>)
APD	Analiza problem decyzyjnego (<i>Decision problem analysis</i>)
ARR	Reakcja związana z podaniem leku (<i>Administration-Related Reaction</i>)
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Transaminase</i>)
AUC	Pole powierzchni pod krzywą (<i>Area Under the Curve</i>)
auto-HSCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
BNL	<i>British National Lymphoma</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index</i>
CHOP	Cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (<i>Cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, prednisone</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CIRS	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete Response</i>)
CRu	Niepotwierdzona odpowiedź całkowita (<i>unconfirmed Complete Response</i>)
C _{trough}	Stężenie minimalne (<i>trough Concentration</i>)
CVP	Cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon (<i>Cyclophosphamide, vincristine, prednisone</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>)
DLBCL NOS	Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony (<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma, not otherwise specified</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EKG	Elektrokardiografia (<i>Electrocardiography</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)

EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUS	<i>Endosonografia (Endoscopic ultrasound)</i>
FDA	<i>Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)</i>
FDG	<i>Fluorodezoksylukoza (Fludeoxyglucose)</i>
FL	<i>Chłoniak grudkowy (Follicular Lymphoma)</i>
FLIPI	<i>Międzynarodowy indeks prognostyczny dla chłoniaka grudkowego (Follicular Lymphoma International Prognostic Index)</i>
GELF	<i>Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires</i>
GGTP	<i>Gammaglutamylotranspeptydaza (Gammaglutamyl transpeptidase)</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HL	<i>Chłoniak ziarniczny (Hodgkin Lymphoma)</i>
HTA	<i>Ocena technologii medycznych (Health Technology Assessment)</i>
i.v.	<i>dożylnie (intravenous)</i>
ICD-10	<i>Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)</i>
IF-RT	<i>Radloterapia obszarów pierwotnie zajętych (Involved Field-Radiotherapy)</i>
INHL	<i>Indolentny chłoniak nieziarniczny (Indolent Non-Hodgkin Lymphoma)</i>
IPI	<i>Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (International Prognostic Index)</i>
KRN	<i>Krajowy Rejestr Nowotworów</i>
LDH	<i>Dehydrogenaza młeczianowa (Lactate Dehydrogenase)</i>
MD	<i>Średnia różnica (Mean Difference)</i>
MRI	<i>Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (Magnetic Resonance Imaging)</i>
MZ	<i>Minister Zdrowia (Ministry of Health)</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	<i>Narodowy Fundusz Zdrowia (National Health Fund)</i>
NGC	<i>National Guideline Clearinghouse</i>
NHL	<i>Chłoniak nieziarniczny (Non-Hodgkin Lymphoma)</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NK	<i>Naturalne komórki cytotoksyczne (Natural Killers)</i>

NNH	<i>Number Needed to Harm</i>
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
NS	Nieistotny Statystycznie (<i>Not Statistically Significant</i>)
OR	Odpowiedź na leczenie ogółem (<i>Overall Response</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PET	Pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (<i>Positron Emission Tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (<i>Progression-Free Survival</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial Response</i>)
PTHIT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R-	Schemat chemioterapii zawierający RTX
RB	Korzyść względna (<i>Relative Benefit</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RTG	Rentgenografia (<i>Radiography</i>)
RTX	Rytuksymab (<i>Rituximab</i>)
s.c.	podskórnice (<i>subcutaneous</i>)
SAE	Ciężkie działanie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
SD	Stabilizacja choroby (<i>Stable Disease</i>)
SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TK	Tomografia komputerowa (<i>Computed tomography</i>)
UE	Unia Europejska (<i>The European Union</i>)
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne (<i>Ultrasonography</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest jasne sprecyzowanie badanej interwencji (MabThera® s.c. – rytuksymab w podaniu podskórnym) stosowanej w określonej sytuacji klinicznej (leczenie chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B), a także określenie aktualnego sposobu postępowania w tym wskazaniu.

1.2. Zakres analizy

Analiza problemu decyzyjnego (APD) obejmuje:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. opis interwencji i możliwych komparatorów – opcji stosowanych w ocenianym wskazaniu,
3. przedstawienie aktualnych wytycznych i rekomendacji klinicznych w leczeniu pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym wraz z przeglądem rekomendacji i decyzji finansowych wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie stosowania rytuksymabu s.c. w tym wskazaniu,
4. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać produkt MabThera® s.c. w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem tego wyboru (uwzględniając zalecenia odnośnie wyboru komparatorów zawarte w wytycznych AOTM [1] oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy z dnia 2 kwietnia 2012 roku [26], zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [28]),
5. opis zakresu oraz metodyki analiz wchodzących w skład raportu HTA dla ocenianej interwencji (MabThera® s.c.),
6. podsumowanie wyników przeprowadzonego raportu HTA.

2. Zakres i metodyka raportu HTA

Wszystkie analizy wchodzące w skład raportu HTA spełniają minimalne wymagania określone dla tych analiz w Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0 poz. 388).

2.1. Analiza kliniczna

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

Ocenę efektywności klinicznej oparto na wynikach 2 badań RCT bezpośrednio porównujących produkt leczniczy MabThera[®] s.c. z produktem leczniczym MabThera[®] i.v. – obecną praktyką kliniczną (badanie SparkThera oraz SABRINA). Analiza profilu bezpieczeństwa rytuksymabu s.c. została rozszerzona zgodnie z wymaganiami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Przedstawiono także wyniki odnalezionych w sposób systematyczny opracowań wtórnych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego i interwencji. Przeszukano wiele źródeł informacji medycznej, w tym najważniejsze elektroniczne bazy informacji medycznej tj. MEDLINE, EMBASE i The Cochrane Library oraz rejestry badań klinicznych w celu identyfikacji wszystkich doniesień naukowych spełniających określone *a priori* kryteria włączenia. Selekcja badań klinicznych na każdym etapie dokonywana była przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie.

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

2.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna została wykonana *de novo*. Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy Klinicznej wykazano, iż rytuksymab s.c. jest nie mniej skuteczny od rytuksymabu i.v. (*non-inferiority*) w leczeniu pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym oraz chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, a profil bezpieczeństwa obu interwencji jest zbliżony. Dodatkowo, zgodnie z podejściem akceptowanym przez EMA, zinterpretowano wyniki badania SABRINA zgodnie z hipotezą wyższości (*superiority*), wykazując istotną statystycznie wyższość RTX s.c. nad RTX i.v. w odniesieniu do wyników C_{7-14} oraz AUC. Przyjmując podejście konserwatywne, w analizie ekonomicznej przyjęto założenie o klinicznej równoważności rytuksymabu s.c. oraz rytuksymabu i.v. (należy zaznaczyć, iż stosowanie wnioskowanego leku nie wiąże się z żadnymi dodatkowymi kosztami ani dla płatnika publicznego ani dla pacjenta), dlatego analiza ekonomiczna składa się z:

- zestawienia kosztów i konsekwencji,
- analizy minimalizacji kosztów.

Model ekonomiczny został opracowany z uwzględnieniem polskiej praktyki klinicznej oraz warunków refundacji produktów leczniczych (w tym założeń programu lekowego dla rytuksymabu i.v. - „Leczenie chłoniaków złośliwych”). Uwzględniono polskie dane dotyczące: zużycia zasobów opieki zdrowotnej przypadających na przeciętnego pacjenta, wyceny jednostek zużytych zasobów opieki zdrowotnej (kalkulacji kosztów jednostkowych) oraz polskie dane epidemiologiczne. W analizie oszacowano bezpośrednie koszty medyczne, zaliczone do kategorii kosztów różniących: koszt leku oraz koszt podania leku.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego, a także z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy w warunkach polskich, w horyzoncie czasowym równym długości stosowania poszczególnych rodzajów terapii:

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

W scenariuszu podstawowym uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% (w przypadku wskazania do stosowania, dla którego terapia rytuksymabem trwa dłużej niż 1 rok).

Przeprowadzono analizę wrażliwości, uwzględniając zmianę wartości następujących parametrów:

- wielkość powierzchni ciała pacjentów,
- odsetek pacjentów otrzymujących terapię rytuksymabem s.c. w trybie ambulatoryjnym,

- długość terapii rytuksymabem - liczba podań leku,
- roczna stopa dyskontowa,
- zużycie leków według opakowań.

Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego oraz interwencji.

2.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym obejmującym okres od początku stycznia 2015 roku do końca grudnia 2016 roku. Populację stanowili pacjenci z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym oraz chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, kwalifikujący się do terapii rytuksymabem. Liczebność populacji oszacowana została w oparciu o dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczące liczby nowych przypadków nieziarniczego chłoniaka grudkowego oraz chłoniaka rozlanego w Polsce w latach 1999-2011, dane NFZ dotyczące realizacji programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych” w latach 2009-2010 oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych w Polsce i wyniki badania PRIMA. Oszacowania eksperckie posłużyły także do określenia aktualnej struktury populacji w scenariuszu Istniejącym oraz scenariuszu nowym. Cenę produktu MabThera® s.c. uzyskano od podmiotu odpowiedzialnego, natomiast cenę produktu MabThera® i.v. oparto na aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 roku.

W analizie przyjęto dwa możliwe scenariusze: aktualny (istniejący) oraz nowy (analityczny). Scenariusz aktualny zakłada brak finansowania ze środków publicznych rytuksymabu s.c. w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych, w scenariuszu nowym przyjęto natomiast, że rytuksymab s.c. w tym wskazaniu jest finansowany z budżetu płatnika publicznego. Dla każdego ze scenariuszy analizowano wyniki, uwzględniając różną wielkość populacji leczonej rytuksymabem, a także założenia dotyczące wielkości powierzchni ciała chorych z chłoniakiem nieziarniczym, odsetka pacjentów, którzy mogą być leczeni rytuksymabem s.c. w warunkach ambulatoryjnych oraz udziału w rynku rytuksymabu s.c. po wprowadzeniu leku do Wykazu leków refundowanych (9 możliwych scenariuszy w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości).

Zgodnie z wymogami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTM przedstawiono wyniki analizy w 3 wariantach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym. Ze względu na to, iż, tak jak wykazano w Analizie ekonomicznej,

rytuksymab s.c. jest opcją opłacalną kosztowo względem rytuksymabu i.v. bez względu na przyjęte wartości parametrów wejściowych, wydatki płatnika publicznego w żadnym ze scenariuszy nowych nie będą wyższe od wydatków płatnika publicznego w scenariuszach aktualnych, zatem wariant minimalny zakłada najniższą różnicę w wydatkach płatnika publicznego pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym (najmniejsze szacowane oszczędności), natomiast wariant maksymalny zakłada najwyższą różnicę w wydatkach płatnika publicznego pomiędzy scenariuszem aktualnym a nowym (najwyższe szacowane oszczędności).

W ramach analizy zidentyfikowano następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszt leków (w tym koszt rytuksymabu) stosowanych w poszczególnych etapach leczenia, koszt podania leków, koszt monitorowania stanu zdrowia chorego oraz koszt leczenia działań niepożądanych. W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednio koszty medyczne zaliczone do kategorii kosztów różniących (koszt rytuksymabu s.c., koszt rytuksymabu i.v. oraz koszty podania leków). Koszty wyznaczono w oparciu o dane przedstawione w Analizie ekonomicznej.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wariantach - przy uwzględnieniu proponowanego przez podmiot odpowiedzialny Instrumentu dzielenia ryzyka, jak również bez jego uwzględnienia.

3. Podsumowanie wyników raportu HTA

3.1. Analiza kliniczna

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej odnaleziono łącznie 5 885 doniesień naukowych (w tym powtarzające się pozycje). Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz streszczeń, kwalifikując do dalszej analizy 43 doniesienia naukowe. Następnie przeszukano odniesienia bibliograficzne wstępnie włączonych prac, nie odnajdując żadnych dodatkowych pozycji spełniających kryteria włączenia do analizy. 21 marca 2014 roku ponownie przeszukano bazy informacji medycznej z zastosowaniem tych samych strategii wyszukiwania w celu aktualizacji analizy, odnajdując 3 dodatkowe doniesienia naukowe spełniające kryteria włączenia. łącznie, spośród 46 prac, 3 randomizowane badania kliniczne opisane w 6 doniesieniach naukowych (badania SparkThera, SABRINA i MABCUTE), 2 opracowania wtórne, 8 badań klinicznych w toku oraz 20 komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu spełniało kryteria włączenia do analizy, natomiast 10 doniesień naukowych zostało wykluczonych z analizy.

W pracy SABRINA oceniano parametry farmakokinetyczne, skuteczność oraz bezpieczeństwo rytuksymabu w podaniu podskórnym względem rytuksymabu w podaniu dożylnym stosowanych w ramach terapii indukcyjnej i 2-letniej terapii podtrzymującej u pacjentów wcześniej nieleczonych z niezłośliwym chłoniakiem grudkowym (badanie w toku; dostępne są wyniki w odniesieniu do terapii indukcyjnej opublikowane w postaci pełnego tekstu). W badaniu SparkThera dokonano oceny parametrów farmakokinetycznych oraz profilu bezpieczeństwa rytuksymabu w podaniu podskórnym względem rytuksymabu w podaniu dożylnym stosowanych w ramach 2-letniej terapii podtrzymującej u pacjentów z niezłośliwym chłoniakiem grudkowym wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby (badanie zakończone). Celem badania MABCUTE jest natomiast ocena efektywności klinicznej stosowania przedłużonej terapii podtrzymującej rytuksymabem s.c. (powyżej standardowych 2 lat, do momentu wystąpienia progresji choroby) w porównaniu do obserwacji u pacjentów z indolentnym chłoniakiem niezłośliwym, u których wystąpiła oporność na leczenie lub nawrót choroby (badanie w toku; opublikowano do tej pory tylko wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa rytuksymabu s.c. uzyskane przed przeprowadzeniem randomizacji w grupie pacjentów leczonych w ramach terapii indukcyjnej i 2-letniej terapii podtrzymującej rytuksymabem s.c., dlatego wyniki badania MABCUTE w niniejszej analizie zostały uwzględnione tylko w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa jako próba kliniczna bez grupy kontrolnej).

łącznie w 3 włączonych do analizy badaniach klinicznych uczestniczyło 497 dorosłych pacjentów w wieku 20-90 lat, z czego 127 pacjentów w badaniu SABRINA (63 chorych poddano terapii RTX s.c.),

154 chorych w badaniu SparkThera (77 pacjentów poddano terapii RTX s.c.) oraz 216 pacjentów w pracy MABCUTE (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę RTX s.c.). W badaniach SparkThera i SABRINA uczestniczyli pacjenci z rozpoznaniem nieziarniczego chłoniaka grudkowego, natomiast w badaniu MABCUTE brali udział pacjenci z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym (61% chorych stanowili pacjenci z chłoniakiem grudkowym).

Odnalezione badania randomizowane to prace wieloośrodkowe i zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii zawartą w Wytycznych AOTM, poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (IIA). Wszystkie 3 badania to prace typu *open-label*, w których zarówno pacjenci, jak również badacze nie byli zaślepieni co do przydziału uczestników do danej grupy (w pracy SABRINA członkowie zespołu badawczego byli zaślepieni do momentu analizy głównego punktu końcowego). W badaniu SABRINA opisano metodę randomizacji (metoda oceniona jako poprawna), jak również metodę ukrycia kodu alokacji. Dane przedstawione w abstraktach konferencyjnych dotyczących badania SparkThera oraz MABCUTE uniemożliwiają ocenę metody randomizacji, jak również ukrycia kodu alokacji. We wszystkich pracach przedstawiono informacje dotyczące odsetka pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem. W ocenie wiarygodności z wykorzystaniem skali Jadad jakość pracy SABRINA oceniono na 3 punkty, natomiast badania SparkThera i MABCUTE na 2 punkty.

Badania SABRINA oraz SparkThera zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie, że terapia rytuksymabem w podaniu podskórnym jest nie gorsza od terapii rytuksymabem w podaniu dożylnym (badania typu *non-inferiority*) w odniesieniu do parametrów farmakokinetycznych (dodatkowo w ramach niniejszej analizy tam, gdzie było to możliwe, zinterpretowano wyniki tych badań zgodnie z hipotezą wyższości (*superiority*), co jest zgodne z podejściem dopuszczonym przez Europejską Agencję Leków). Praca MABCUTE to badanie typu *superiority*, gdzie celem jest wykazanie wyższości przedłużonej terapii podtrzymującej RTX s.c. nad obserwacją, jednak w dostępnej publikacji zaprezentowano wyłącznie wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa RTX s.c. uzyskane przed randomizacją u pacjentów leczonych w ramach terapii indukcyjnej i 2-letniej terapii podtrzymującej rytuksymabem w podaniu podskórnym.

Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Odnaleziono dwa niesystematyczne opracowania wtórne dotyczące rytuksymabu w podaniu podskórnym u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym. Celem odnalezionych opracowań wtórnych była ocena skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu oraz innych przeciwciał monoklonalnych (w tym trastuzumabu) podawanych podskórnie i stosowanych w onkologii (bez ograniczeń do wybranych nowotworów).

W odnalezionych opracowaniach wtórnych wskazuje się, że rytuksymab s.c. nie jest gorszy od rytuksymabu i.v. w odniesieniu do parametrów farmakokinetycznych. Skuteczność rytuksymabu s.c.

w terapii indukcyjnej u pacjentów z chłoniakiem grudkowym wcześniej nieleczonych oceniono na podstawie wyników badania SABRINA. Wykazano, iż odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ogółem oraz całkowitą lub całkowitą niepotwierdzoną odpowiedzią na leczenie był wyższy u pacjentów leczonych chemioterapią w skojarzeniu z rytuksymabem w podaniu podskórnym w porównaniu do tych leczonych rytuksymabem w podaniu dożylnym (należy zaznaczyć, iż badanie SABRINA nie zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższości RTX s.c. nad RTX i.v. w odniesieniu do tych punktów końcowych).

Profil bezpieczeństwa rytuksymabu w podaniu podskórnym oraz w podaniu dożylnym został oceniony jako zbliżony. Stwierdzono, że częstość występowania działań niepożądanych oraz ich nasilenie było porównywalne w obu grupach. U pacjentów leczonych rytuksymabem s.c. częściej występowały reakcje związane z podaniem leku, takie jak wysypka czy rumień w miejscu podania.

Oceniono, iż ze względu na krótszy czas podania rytuksymabu s.c. oraz porównywalny profil bezpieczeństwa i skuteczność względem rytuksymabu i.v., ta forma terapii wydaje się wygodniejsza dla pacjenta oraz personelu medycznego, jak również może wpływać na poprawę jakości życia pacjentów oraz może prowadzić do oszczędności w systemie ochrony zdrowia.

Wnioski z odnalezionych badań randomizowanych

W badaniu SABRINA oraz SparkThera w celu wykazania, że rytuksymab w podaniu podskórnym jest nie mniej skuteczny (*non-inferiority*) od rytuksymabu w podaniu dożylnym zastosowano podejście zwane *pharmacokinetic-based bridging* (wykazując, że rytuksymab w podaniu podskórnym nie jest gorszy niż rytuksymab w podaniu dożylnym w zakresie odpowiednich parametrów farmakokinetyki, wyniki te można odnieść na skuteczność kliniczną). W pracach założono, że jeżeli po podaniu podskórnym rytuksymabu, osiągnięty zostanie poziom C_{trough} w surowicy co najmniej tak wysoki, jak uzyskuje się po podaniu dożylnym rytuksymabu, zapewni to co najmniej ten sam stopień wysycenia docelowego, który pozwoli osiągnąć ten sam poziom skuteczności terapii. W obu badaniach wykazano, iż RTX s.c. pozwala na uzyskanie wyników nie gorszych niż RTX i.v. (*non-inferiority*) w odniesieniu do parametrów farmakokinetycznych korelujących z efektami klinicznymi terapii rytuksymabem (stężenie minimalne - C_{trough} oraz pole powierzchni pod krzywą koncentracji - AUC), potwierdzono zatem, że RTX s.c. jest nie mniej skuteczny niż RTX i.v. również w odniesieniu do parametrów klinicznych. Dodatkowo w ramach niniejszej analizy, zgodnie z podejściem akceptowanym przez EMA, zinterpretowano wyniki badania SABRINA zgodnie z hipotezą wyższości (*superiority*), wykazując istotną statystycznie wyższość RTX s.c. nad RTX i.v. w odniesieniu do wyników C_{trough} oraz AUC.

Przyjmując natomiast podejście zwane *clinical bridging*, wykazując porównywalną skuteczność rytuksymabu s.c. i rytuksymabu i.v. w leczeniu jednej subpopulacji pacjentów (w tym przypadku:

skojarzona terapia indukcyjna u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym w badaniu SABRINA; leczenie podtrzymujące u pacjentów z chłoniakiem grudkowym wcześniej nieleczonych lub u których wystąpił nawrót choroby w badaniu SparkThera), można założyć, że skuteczność ta jest również porównywalna w odniesieniu do pozostałych subpopulacji, w których badana interwencja może być stosowana (w tym przypadku, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego MabThera s.c., skojarzona terapia indukcyjna u wcześniej leczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym, a także leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B). Podejście takie jest akceptowane przez EMA, co skutkowało zarejestrowaniem zarówno rytuksymabu s.c. w omówionych powyżej wskazaniach, jak również trastuzumabu s.c. w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi oraz tocilizumabu w leczeniu zapalenia stawów.

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

Terapia indukcyjna u pacjentów z chłoniakiem grudkowym wcześniej nieleczonych

Wykazano, że rytuksymab w podaniu podskórnym nie jest gorszy od rytuksymabu w podaniu dożylnym (*non-inferiority*) w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego – minimalne stężenie leku (C_{trough}), jak również w odniesieniu do ekspozycji na rytuksymab przedstawionej za pomocą wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi (AUC). Pomiar stężenia leku w każdym z cykli terapii indukcyjnej wskazywał na wyższy poziom C_{trough} w grupie rytuksymabu s.c. w porównaniu do grupy rytuksymabu i.v.. Analiza w podgrupie pacjentów z małą, średnią oraz dużą powierzchnią ciała również wskazuje, że rytuksymab w podaniu podskórnym pozwala uzyskać stężenia leku na poziomie nie niższym od tych uzyskiwanych przy zastosowaniu rytuksymabu w podaniu dożylnym, niezależnie od powierzchni ciała chorych. Zgodnie z podejściem *pharmacokinetic-based bridging* można zatem stwierdzić, że rytuksymab s.c. jest nie mniej skuteczny niż rytuksymab i.v.. Potwierdzają to również wyniki uzyskane po zakończeniu terapii indukcyjnej w odniesieniu do takich punktów końcowych jak odpowiedź na leczenie ogółem, odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, progresja choroby, a także zgony ogółem oraz utrata z powodu braku skuteczności. W badaniu SABRINA nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny odpowiedzi na leczenie, biorąc pod uwagę zarówno wyniki uzyskane przez badaczy zaangażowanych w badaniu, jak również przez niezależnych analityków. W analizie w podgrupach pacjentów (podzielonych ze względu na powierzchnię ciała, płeć oraz zastosowany schemat chemioterapii indukcyjnej) przeprowadzonej w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie

ogółem oraz odpowiedzi całkowitej również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rytuksymabem w podaniu podskórnym a rytuksymabem w podaniu dożylnym.

Dodatkowo w ramach niniejszej analizy, zgodnie z podejściem akceptowanym przez EMA, zinterpretowano wyniki badania SABRINA zgodnie z hipotezą wyższości (*superiority*), wykazując istotną statystycznie wyższość RTX s.c. nad RTX i.v. w odniesieniu do wyników dla punktów końcowych C_{trough} (MD=56,00 [35,99; 76,61]) oraz AUC (MD=1 150,00 [743,34; 1 556,66]).

Terapia indukcyjna rytuksymabem s.c. u pacjentów z chłoniakiem grudkowym wcześniej nieleczonych charakteryzuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do terapii rytuksymabem i.v.. Zastosowanie terapii indukcyjnej rytuksymabem s.c. w porównaniu do rytuksymabu i.v. nie zwiększa istotnie statystycznie ryzyka utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych (w tym ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem) oraz poważnych działań niepożądanych. Terapia indukcyjna rytuksymabem s.c. w porównaniu do rytuksymabu i.v. istotnie statystycznie zwiększa natomiast ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz reakcji związanych z podaniem leku. Wykazano, iż znakomita większość tych reakcji to zdarzenia odwracalne o łagodnym nasileniu w obu porównywanych grupach, a żadna z tych reakcji nie doprowadziła do zakończenia terapii. Stwierdzono również, iż rytuksymab w podaniu dożylnym istotnie statystycznie zwiększa ryzyko konieczności modyfikacji leczenia z powodu toksyczności w kolejnych cyklach terapii (z wyłączeniem cyklu pierwszego, podczas którego w obu grupach podawany był RTX i.v.) w porównaniu do rytuksymabu w podaniu podskórnym. (Tabela 1)

Tabela 1. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych

Punkt końcowy	RR/RB/MD [95% CI] / Współczynnik [90% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Wykazano, że RTX s.c. nie jest gorszy od RTX i.v. (<i>non-inferiority</i>) oraz wyższość RTX s.c. nad RTX i.v. (<i>superiority</i>)			
Stężenie minimalne (C_{trough})	Współczynnik=1,62 [1,36; 1,94]	x	x
	MD=56,00 [35,99; 76,61]	x	x
Pole powierzchni pod krzywą (AUC)	Współczynnik=1,38 [1,24; 1,53]	x	x
	MD=1 150,00 [743,34; 1 556,66]	x	x
Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść RTX s.c.			
Modyfikacja terapii w kolejnych cyklach z powodu toksyczności	RR=0,12 [0,02; 0,68]	-0,12 [-0,23; -0,03]	NNT=8,17 [4,36; 28,57]
Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść RTX s.c.			
AE związane z leczeniem	RR=1,57 [1,17; 2,16]	0,26 [0,09; 0,42]	NNH=3,78 [2,38; 10,68]
Reakcje związane z podaniem leku	RR=1,55 [1,01; 2,40]	0,18 [0,01; 0,34]	NNH=5,65 [2,95; 193,80]
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami			

Punkt końcowy	RR/RB/MD [95% CI] / Współczynnik [90% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Zgony ogółem	RR=3,14 [0,26; 37,97]	0,02 [-0,02; 0,11]	NS
Progresja choroby wg badaczy	RR=0,34 [0,03; 4,05]	-0,02 [-0,11; 0,03]	NS
Progresja choroby wg niezależnych analityków	RR=5,08 [0,47; 56,13]	0,03 [-0,03; 0,11]	NS
Odpowiedź na leczenie ogółem wg badaczy	RB=1,07 [0,93; 1,25]	0,06 [-0,06; 0,18]	NS
Odpowiedź całkowita (CR/CRu) wg badaczy	RB=1,55 [0,99; 2,48]	0,16 [-0,01; 0,32]	NS
Odpowiedź częściowa (PR) wg badaczy	RB=0,81 [0,57; 1,16]	-0,10 [-0,27; 0,07]	NS
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności	RR=1,02 [0,16; 5,63]	0,00 [-0,08; 0,08]	NS
Utrata pacjentów z badania z powodu AE	RR=0,35 [0,05; 2,37]	-0,03 [-0,11; 0,05]	NS
Modyfikacja terapii w 1 cyklu z powodu toksyczności	RR=1,11 [0,65; 1,90]	0,03 [-0,13; 0,19]	NS
AE ogółem	RR=1,05 [0,92; 1,20]	0,04 [-0,07; 0,16]	NS
Ciężkie AE (serious AE)	RR=1,05 [0,55; 2,00]	0,01 [-0,14; 0,16]	NS
Ciężkie AE związane z leczeniem	RR=3,15 [0,76; 13,31]	0,07 [-0,02; 0,17]	NS
AE w stopniu 3/4 (poważne AE – severe AE)	RR=1,01 [0,70; 1,47]	0,01 [-0,17; 0,18]	NS

Terapia podtrzymująca u pacjentów z chłoniakiem grudkowym wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby

Wykazano, że rytuksymab w podaniu podskórnym nie jest gorszy od rytuksymabu w podaniu dożylnym (*non-inferiority*) w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego – minimalne stężenie leku (C_{7-14d}) w terapii podtrzymującej podawanej w schemacie co 2 miesiące, jak również co 3 miesiące u pacjentów z chłoniakiem grudkowym wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby. Wykazano również, że rytuksymab w podaniu podskórnym pozwala uzyskać stężenie leku mierzone za pomocą pola powierzchni pod krzywą koncentracji (AUC) na poziomie nie niższym od tego uzyskiwanego przy zastosowaniu rytuksymabu w podaniu dożylnym. Zgodnie z podejściem *pharmacokinetic-based bridging* można zatem stwierdzić, że rytuksymab s.c. jest nie mniej skuteczny od rytuksymabu i.v.. Potwierdzają to również wyniki uzyskane w odniesieniu do utraty pacjentów z powodu braku skuteczności, gdzie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Terapia podtrzymująca rytuksymabem s.c. oraz rytuksymabem i.v. u pacjentów z chłoniakiem grudkowym wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby charakteryzuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Zastosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem s.c. w porównaniu do rytuksymabu i.v. nie zwiększa istotnie statystycznie ryzyka utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych (w tym działań niepożądanych związanych z leczeniem, jak również ciężkich działań niepożądanych), wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych (w tym ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem) oraz poważnych działań niepożądanych, a także konieczności modyfikacji leczenia z powodu działań niepożądanych (w tym działań niepożądanych związanych z leczeniem, jak również ciężkich działań niepożądanych).

Terapia podtrzymująca rytuksymabem s.c. w porównaniu do rytuksymabu i.v. zwiększa natomiast ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz reakcji związanych z podaniem leku. Znakomita większość tych reakcji to reakcje miejscowe o łagodnym nasileniu (w stopniu 1 lub 2 nasilenia objawów). W żadnej z grup nie odnotowano zgonu z powodu działań niepożądanych. (Tabela 2)

Tabela 2. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania RTX s.c. vs RTX l.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby

Punkt końcowy		RR [95% CI] Współczynnik [90% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
Wykazano, że RTX s.c. nie jest gorszy od RTX l.v. (non-inferiority)				
Stężenie minimalne (C ₉₀₋₁₈₀)	RTX co 2 mies.	1,24 [1,02; 1,51]	x	x
	RTX co 3 mies.	1,12 [0,86; 1,45]	x	x
Pole powierzchni pod krzywą (AUC)	RTX co 2 mies.	1,35 [1,23; 1,49]	x	x
	RTX co 3 mies.	1,35 [1,23; 1,48]	x	x
Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść RTX s.c.				
AE związane z leczeniem		1,95 [1,25; 3,09]	0,23 [0,08; 0,38]	NNH=4,28 [2,66; 12,16]
Reakcje związane z podaniem leku		8,00 [2,73; 24,33]	0,27 [0,16; 0,39]	NNH=3,67 [2,57; 6,14]
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami				
Utrata pacjentów z powodu braku skuteczności		0,70 [0,29; 1,69]	-0,04 [-0,14; 0,06]	NS
Utrata pacjentów z powodu AE		1,00 [0,28; 3,54]	0,00 [-0,08; 0,08]	NS
Utrata pacjentów z powodu AE związanych z leczeniem		1,00 [0,18; 5,56]	0,00 [-0,07; 0,07]	NS
Utrata pacjentów z badania z powodu SAE		1,00 [0,18; 5,56]	0,00 [-0,07; 0,07]	NS
Przerwanie/modyfikacja terapii z powodu AE		1,14 [0,45; 2,90]	0,01 [-0,09; 0,11]	NS
Przerwanie/modyfikacja terapii z powodu AE związanych z leczeniem		1,67 [0,46; 6,15]	0,03 [-0,05; 0,11]	NS
Przerwanie/modyfikacja terapii z powodu SAE		5,00 [0,46; 55,33]	0,03 [-0,02; 0,09]	NS
AE ogółem		1,00 [0,84; 1,18]	0,00 [-0,13; 0,13]	NS
Ciężkie AE (serious AE)		0,82 [0,37; 1,82]	-0,03 [-0,14; 0,08]	NS
Ciężkie AE związane z leczeniem		2,00 [0,27; 15,10]	0,01 [-0,05; 0,08]	NS
AE w stopniu 3/4 (poważne AE – severe AE)		1,08 [0,55; 2,12]	0,01 [-0,11; 0,14]	NS
AE prowadzące do zgonu		0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

W Charakterystyce Produktu Leczniczego MabThera® w podaniu podskórnym przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa, w tym występowania działań niepożądanych w odniesieniu do stosowania produktu MabThera® s.c. we wskazaniach onkologicznych (w zatwierdzonym wskazaniu dla RTX s.c., tj. leczenie chłoniaka nieziarnicznego).

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

Miejscowe reakcje w miejscu wkłucia występowały bardzo często u pacjentów otrzymujących produkt MabThera podskórnie w badaniach SparkThera (BP22333) i SABRINA (BO22334). Zgłaszano je u 50% pacjentów na różnych etapach leczenia. Do obserwowanych objawów należał ból, obrzęk, stwardnienie skóry, krwawienie, rumień, świąd i wysypka. Wszystkie reakcje były łagodne lub umiarkowane, z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego wystąpił jeden epizod wysypki 3 stopnia w miejscu wkłucia oraz jednego pacjenta, u którego wystąpiła suchość w jamie ustnej 3 stopnia.

Ryzyko wystąpienia ostrych reakcji związanych z podaniem podskórnym produktu MabThera oceniono również w dwóch badaniach klinicznych (SparkThera i SABRINA). W badaniu SABRINA ciężkie reakcje związane z podaniem leku (≥ 3 stopnia) po podaniu produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zgłoszono u dwóch pacjentów (u jednego pacjenta zgłoszono wysypkę 3 stopnia w miejscu wkłucia, a u drugiego pacjenta suchość w jamie ustnej 3 stopnia). U obu pacjentów reakcje te wystąpiły po drugim cyklu indukcyjnym, tzn. pierwszym podaniu produktu MabThera podskórnie. W badaniu SparkThera nie zgłoszono ciężkich reakcji związanych z podaniem leku.

Na stronach URPL, EMA i FDA odnaleziono szereg komunikatów dotyczących bezpieczeństwa rytuksymabu w podaniu dożylnym. Informacje te zostały przedstawione w ChPL MabThera® w podaniu dożylnym oraz częściowo w ChPL MabThera® w podaniu podskórnym (w zatwierdzonym wskazaniu dla RTX s.c., tj. leczenie chłoniaka nieziarniczego). Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu w podaniu podskórnym. Ta forma podania leku niedawno została dopuszczona do obrotu i stosowana była do tej pory wyłącznie w ramach badań klinicznych.

Wnioski końcowe

Wykazano, że terapia indukcyjna rytuksymabem w podaniu podskórnym w dawce 1400 mg co 3 tygodnie u pacjentów wcześniej nieleczonych z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym oraz terapia podtrzymująca rytuksymabem w podaniu podskórnym w dawce 1400 mg stosowana co 2 lub co 3 miesiące u pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby, pozwala na uzyskanie stężenia leku w surowicy mierzonego za pomocą parametrów C_{120ugh} i AUC na poziomie nie gorszym (*non-inferiority*) niż ten uzyskiwany w przypadku stosowania rytuksymabu w podaniu dożylnym w dawce 375 mg/m². Pomiar stężenia leku mierzony za pomocą parametrów C_{120ugh} jak również AUC wskazywał na wyższy jego poziom w grupie rytuksymabu s.c. w porównaniu do grupy rytuksymabu i.v.. Dodatkowo nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema formami podania rytuksymabu w odniesieniu do parametrów

C_{trough} i AUC w podgrupach pacjentów z małą, średnią oraz dużą powierzchnią ciała. Zgodnie z podejściem *pharmacokinetic-based bridging* można zatem stwierdzić, że rytuksymab s.c. jest nie mniej skuteczny od rytuksymabu i.v. w terapii indukcyjnej I linii oraz terapii podtrzymującej u chorych z chłoniakiem grudkowym. Potwierdzają to wstępne wyniki dotyczące skuteczności terapii indukcyjnej u pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rytuksymabem w podaniu podskórnym a rytuksymabem w podaniu dożylnym w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie. Odsetki pacjentów, u których uzyskano odpowiedź ogółem i odpowiedź całkowitą były wyższe w grupie leczonej rytuksymabem s.c. w porównaniu do rytuksymabu i.v., jednak badanie nie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości RTX s.c. nad RTX i.v.. W odniesieniu do ryzyka progresji choroby oraz utraty z badania z powodu braku skuteczności również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Dodatkowo w ramach niniejszej analizy, zgodnie z podejściem akceptowanym przez EMA, zinterpretowano wyniki badania SABRINA zgodnie z hipotezą wyższości (*superiority*), wykazując istotną statystycznie wyższość RTX s.c. nad RTX i.v. w odniesieniu do wyników C_{trough} oraz AUC (punkt końcowy C_{trough} był pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu SABRINA).

Przyjmując podejście *clinical bridging* (podejście przyjęte przez EMA przy rejestracji m.in. rytuksymabu s.c.) uzyskane wyniki można odnieść do pozostałych subpopulacji pacjentów (tj. skojarzona terapia indukcyjna u wcześniej leczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym, a także leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B), w których rytuksymab w podaniu podskórnym, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, może być stosowany.

Profil bezpieczeństwa rytuksymabu w podaniu podskórnym oraz rytuksymabu w podaniu dożylnym należy uznać za zbliżony, zarówno w skojarzonej terapii indukcyjnej (lek podawany co 3 tygodnie), jak również w terapii podtrzymującej – monoterapii (lek podawany co 2 lub co 3 miesiące). Zastosowanie rytuksymabu s.c. w porównaniu do rytuksymabu i.v. nie zwiększa istotnie statystycznie ryzyka utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych, ani wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych (w tym ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem), a także poważnych działań niepożądanych. Terapia rytuksymabem s.c. istotnie statystycznie zwiększa natomiast ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz reakcji związanych z podaniem leku. Zdecydowana większość tych reakcji to zdarzenia miejscowe, odwracalne o łagodnym nasileniu w obu porównywanych grupach. Stosowanie produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w monoterapii u chorych na niezłaznicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania klinicznego, opornych na chemioterapię lub w drugim lub kolejnym nawrocie po zastosowaniu chemioterapii nie powinno być zalecane, ponieważ

nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, podawanych 1 raz w tygodniu.

3.2. Analiza ekonomiczna

Na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy Klinicznej wykazano, iż rytuksymab s.c. jest nie mniej skuteczny od rytuksymabu i.v. (*non-inferiority*) w leczeniu pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym oraz chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, a profil bezpieczeństwa obu interwencji jest zbliżony.

Porównanie całkowitych kosztów różniących obu interwencji (rytuksymab s.c. oraz rytuksymab i.v.) pozwala stwierdzić, że bez względu na przyjętą perspektywę analizy rytuksymab s.c. u chorych na nieziarniczego chłoniaka grudkowego lub chłoniaka rozlanego z dużych komórek B jest interwencją opłacalną kosztowo (jest tańszy względem rytuksymabu i.v.).

W perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka całkowity koszt inkrementalny wynosi (wariant z RSS):

- w przypadku terapii RTX w skojarzeniu z chemioterapią (terapia indukcyjna pierwszej i kolejnych linii u chorych na chłoniaka grudkowego oraz leczenie pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B): ██████████ zł;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym: ██████████ zł;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: ██████████ zł.

Nie uwzględniając natomiast proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka całkowity koszt inkrementalny wynosi odpowiednio (wariant bez RSS):

- w przypadku terapii RTX w skojarzeniu z chemioterapią (terapia indukcyjna pierwszej i kolejnych linii u chorych na chłoniaka grudkowego oraz leczenie pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B): ██████████ zł;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym: ██████████ zł;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: ██████████ zł.

Wykazano, iż zmiana wartości ocenianych w analizie wrażliwości parametrów w przyjętych zakresach ich zmienności nie zmienia kierunku wnioskowania w analizie ekonomicznej. We wszystkich

analizowanych scenariuszach wykazano, że strategia RTX s.c. względem strategii RTX i.v. jest tańszą opcją terapeutyczną. Tym samym, wyniki analizy wrażliwości potwierdziły stabilność wyników z analizy podstawowej.

Prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej rytuksymabu s.c. względem rytuksymabu i.v. zostało oszacowane w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) na poziomie 100%, zarówno w przypadku analizy wyników z uwzględnieniem RSS, jak również w przypadku analizy wyników bez uwzględnienia RSS.

W wariancie bazowym analizy cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa 0, wynosi dla produktu leczniczego MabThera® s.c.:

- w przypadku terapii RTX w skojarzeniu z chemioterapią: ██████ zł i jest wyższa o ██████ od proponowanej w ramach RSS ceny zbytu netto, a także o ██████ od ceny zbytu netto rytuksymabu s.c. bez uwzględnienia proponowanego RSS;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym: ██████ zł i jest wyższa o ██████ od proponowanej w ramach RSS ceny zbytu netto, a także o ██████ od ceny zbytu netto rytuksymabu s.c. bez uwzględnienia proponowanego RSS;
- w przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów z chłoniakiem grudkowym w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: ██████ zł i jest wyższa o ██████ od proponowanej w ramach RSS ceny zbytu netto, a także o ██████ od ceny zbytu netto rytuksymabu s.c. bez uwzględnienia proponowanego RSS.

Wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia zdrowotne (płatnik publiczny oraz świadczeniobiorca) są takie same jak wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

3.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Prognozowana wielkość populacji leczonej rytuksymabem s.c.

Prognozowana wielkość populacji chorych, którzy w danym roku będą leczeni rytuksymabem s.c. w terapii chłoniaka nieziarniczego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji MabThera® s.c. w tym wskazaniu wynosić będzie w wariancie najbardziej prawdopodobnym 1 839 pacjentów w 2015 r. oraz 1 917 pacjentów w 2016 roku. Dla wariantu minimalnego populacja ta będzie wynosić odpowiednio 1 496 oraz 1 535 pacjentów, natomiast dla wariantu maksymalnego odpowiednio 2 151 oraz 2 260 pacjentów.

Wyniki analizy wpływu na budżet

W wariancie analizy uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka realizacja scenariusza „nowego” w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje zmniejszenie wydatków (biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) z perspektywy płatnika publicznego w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o [REDACTED] zł (od [REDACTED] zł do [REDACTED] zł) w 2015 roku oraz o [REDACTED] zł (od [REDACTED] zł do [REDACTED] zł) w 2016 roku. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją ceny leku Mabthera® s.c. w analizowanym wskazaniu wyniosą natomiast w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) około [REDACTED] zł ([REDACTED] zł; [REDACTED] zł) w 2015 roku i około [REDACTED] zł ([REDACTED] zł; [REDACTED] zł) w 2016 roku.

Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja dotycząca rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych rytuksymabu s.c. w leczeniu chorych na chłoniaki grudekowe oraz chłoniaki rozlane z dużych komórek B prowadzi do znacznych oszczędności nakładów finansowych na leczenie tych pacjentów w stosunku do nierozpoczęcia finansowania tego leku w ocenianym wskazaniu.

Należy podkreślić fakt, że produkt MabThera® s.c. w analizowanym wskazaniu może być stosowany przez wąską grupę chorych (najprawdopodobniej około 2,5 tys. chorych rocznie). Rozpoczęcie finansowania ze środków publicznych produktu MabThera® s.c. w ocenianym wskazaniu wiązałoby się ze znacznymi udogodnieniami dla pacjentów, jak również dla personelu medycznego. Zastąpienie terapii rytuksymabem w podaniu dożylnym przez rytuksymab w podaniu podskórnym prowadzi do uzyskania znacznych oszczędności materialnych i czasowych w jednostkach opieki zdrowotnej oraz aptekach szpitalnych, co powinno wpłynąć na poprawę organizacji pracy oraz polepszenie ogólnej opieki nad pacjentem. Pacjenci mogą uniknąć hospitalizacji na oddziałach onkologicznych i otrzymywać terapię w trybie ambulatoryjnym. Skrócenie czasu terapii powinno wpłynąć również na wzrost efektywności/wydajności świadczeniodawców (wzrost liczby udzielanych świadczeń/leczonych pacjentów w określonym czasie), co może wpłynąć na zmniejszenie kolejek do uzyskania świadczeń zdrowotnych.

4. Problem zdrowotny

4.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla produktu leczniczego MabThera® w podaniu podskórnym (s.c.) w niniejszej analizie stanowią:

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

4.2. Definicja oraz rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10

Chłoniaki to grupa nowotworów wywodząca się z układu limfatycznego. W podstawowym podziale chłoniaków wyróżniamy dwie główne grupy: chłoniaki niehodgkinowskie (NHL, *Non-Hodgkin Lymphoma*) oraz chłoniaki hodgkinowskie (HL, *Hodgkin Lymphoma*). Chłoniaki nieziarnicze (niehodgkinowskie) klasyfikowane są jako nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych (według klasyfikacji ICD-10 kody C82-85). Charakteryzują się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Z powodu morfologicznej i funkcjonalnej heterogenności komórek limfoidalnych, a także ich obecności w wielu narządach, NHL są zróżnicowane pod względem histopatologicznym i klinicznym. [8]

Istnieje kilka podziałów nowotworów układu krwiotwórczego i limfoidalnego. Zgodnie z klasyfikacją chłoniaków opracowaną przez WHO w 2008 r. i zgodnie z Zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych z 2013 roku Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), w grupie tej możemy wyodrębnić nowotwory z dojrzałych komórek B (chłoniaki B-komórkowe; *mature B-cell neoplasms*), do których należy zarówno chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*), jak również chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*). [8, 10]

Chłoniak grudkowy (FL) jest klasyfikowany według ICD-10 jako C82 – chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy) i jest jednym z częstszych podtypów chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu /

indolentnych (INHL, *Indolent Non-Hodgkin Lymphoma*). Chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B jest jedną z najbardziej heterogenicznych grup nowotworów pod względem klinicznym, morfologicznym i genetycznym. Znajduje to odzwierciedlenie w problemach z klasyfikowaniem tego podtypu chłoniaka nieziarniczego. Chłoniaki nieziarnicze rozlane mają przyporządkowany kod ICD-10:C83, jest jednak możliwe, że pewna liczba chorych z chłoniakiem nieziarnicznym rozlanym z dużych komórek B jest klasyfikowana do kodu ICD-10:C85 – Inne i nieokreślone postaci chłoniaka nieziarniczego. [24] Zgodnie z klasyfikacją WHO z 2008 r., wyodrębnia się dwie główne odmiany chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (obie zawierają szereg podgrup morfologicznych, molekularnych, immunohistochemicznych i in.): chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B bliżej nieokreślony (DLBCL NOS – *diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified*) oraz chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B, podtypy (*diffuse large B-cell lymphoma, subtypes*). [24]

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego) – kod C82 według klasyfikacji ICD-10 oraz chłoniaków nieziarnicznych rozlanych – kod C83 według klasyfikacji ICD-10. Dodatkowo przedstawiono także klasyfikację innych i nieokreślonych postaci chłoniaków nieziarnicznych – kod C85 według ICD-10. [17] Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 Systemu Rejestracji Systemów Kodowania i Klasyfikacji Statystyki Resortowej w ramach Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia brak kodu C83.3. Występuje zatem niezgodność pomiędzy edycją polską a edycją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) odnośnie klasyfikacji pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym rozlanym z dużych komórek B – w edycji polskiej brak jest kodu C83.3 zawartego w aktualnej klasyfikacji WHO: *Diffuse Large B-cell Lymphoma* (chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek B). [20]

Tabela 3. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania: C82, C83 i C85 [17]

Kod ICD-10	Opis
C82	Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)
C82.0	Z małych wpuklonych (szczelinowatych = <i>cleaved</i>) komórek, guzkowy
C82.1	Mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = <i>cleaved</i>) i wielkich komórek, guzkowy
C82.3	Wielkomórkowy, guzkowy
C82.7	Inne postaci chłoniaka nieziarniczego guzkowego
C82.9	Chłoniak nieziarniczny, nie określony
C83	Chłoniaki nieziarnicze rozlane
C83.0	Z małych komórek (rozlany)
C83.1	Z małych wpuklonych (szczelinowatych = <i>cleaved</i>) komórek (rozlany)
C83.2	Mieszany z dużych i małych komórek (rozlany)
C83.4	Immuneblastyczny (rozlany)

Kod ICD-10	Opis
C83.5	Limfoblastyczny (rozlany)
C83.6	Niezróżnicowany (rozlany)
C83.7	Guz (chłoniak) Burkitta
C83.8	Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych
C83.9	Rozlany chłoniak nieziarniczny, nie określony
C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarnicznego
C85.0	Mięsak limfatyczny
C85.1	Chłoniak z komórek B, nie określony
C85.7	Inne określone postacie chłoniaka nieziarnicznego
C85.9	Chłoniak nieziarniczny, nie określony

4.3. Kryteria kwalifikacji oraz rozpoznanie

Ostateczne rozpoznanie NHL ustala się wyłącznie na podstawie badania histologicznego, do którego pobiera się cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. W przypadku podejrzenia NHL ocenę histologiczną należy rozszerzyć o badania immunofenotypowe, które różnicują chłoniaki ze zmianami odczynowymi oraz z nowotworami wywodzącymi się z innych tkanek. [8]

Zastosowanie bardziej swołstych przeciwciał monoklonalnych pozwala także na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego, w tym B-komórkowego – markery pan-B: CD19, CD20, CD22, CD79a oraz na bardziej szczegółową ocenę w zakresie linii B-komórkowej (CD5, CD10, CD23). W przypadkach wątpliwych badania te mogą być uzupełnione oceną immunofenotypową z wykorzystaniem szerszego panelu przeciwciał monoklonalnych. Rzadziej diagnostykę NHL uzupełnia się badaniami cytogenetycznymi i molekularnymi. [8]

W celu wyboru optymalnej metody leczenia oraz umożliwienia oceny jego skuteczności rozpoznanie histopatologiczne NHL uzupełnia się m.in. oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według klasyfikacji z Ann Arbor. (Tabela 4) [8]

Tabela 4. Zaawansowanie kliniczne chłoniaków nieziarnicznych wg klasyfikacji z Ann Arbor [8]

Stopień	Charakterystyka
I	zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych
II	zajęcie 22 grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony
III	zajęcie 22 grup węzłów chłonnych po obu stronach przepony
IV	zajęcie szpiku lub rozległe zajęcie narządu pozalimfatycznego
dodatkowo:	

Stopień	Charakterystyka
A	objawy ogólne nieobecne
B	obecne objawy ogólne: gorączka ($>38^{\circ}\text{C}$) bez uchwytnej przyczyny, poty nocne lub utrata $>10\%$ masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy
E	zlokalizowane zajęcie pozawęzłowe – stadium IE, IIE, IIIE
Śledziona jest traktowana jak węzły chłonne.	

W przypadku chłoniaka grudkowego rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu grudkowego nacieku centrocytów, z obszarami nacieków o charakterze rozlanym, wśród których stwierdza się niewielki odsetek centroblastów. Odsetek centroblastów ma znaczenie rokownicze i stanowi podstawę podziału FL na stopnie złośliwości histopatologicznej: stopień 1 (0-5 centroblastów w polu widzenia), 2 (6-15 centroblastów) i 3 (>15 centroblastów). Stopień 3 dzieli się na podstawie obecności centrocytów (3A) lub całkowitego ich zastąpienia przez centroblasty lub immunoblasy (3B). 80-90% przypadków FL zostaje rozpoznanych w stopniu 1 lub 2. Wśród FL w stopniu 3 przeważają postaci 3A (75%). W 60-80% przypadków FL w stopniu 3B i znacznie rzadziej w stopniu 3A występują w tych samych lub innych węzłach chłonnych obszary zajęte przez DLBCL. Komórki chłoniakowe FL wykazują ekspresję antygenów pan-B oraz antygenu CD10, przy nieobecności CD5 i CD23. [8]

Chłoniak rozlany z dużych komórek B jest wyraźnie heterogenną kategorią chłoniaków obejmującą różne podtypy kliniczne. Część z nich ma charakterystyczny obraz morfologiczny, immunofenotypowy i kliniczny, dlatego zostały one wyróżnione w osobne postaci. Na podstawie cech morfologicznych wyróżnia się kilka wariantów DLBCL, w tym podtypy: centroblastyczny, immunoblastyczny i anaplastyczny. [8]

4.4. Epidemiologia

Częstość występowania NHL zależy od obszaru geograficznego i wynosi 2-18 / 100 000 mężczyzn oraz 1-11 / 100 000 kobiet. NHL zajmują 6. miejsce wśród nowotworów pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. Zapadalność stale rośnie, choć przyczyna tego zjawiska nie jest do końca poznana. Pierwszy szczyt zachorowań przypada na 2. i 3. dekadę życia, a drugi na 6. i 7. dekadę życia. Większość NHL to rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%) i komórek NK (2%). [8]

Według oszacowań *International Agency for Research on Cancer* (GLOBOCAN 2012) w 2012 roku w Polsce na chłoniaka niezłośliwego zachorowało 2 659 osób, w tym 1 435 kobiet oraz 1 224 mężczyzn (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił 4,3 / 100 000 ogółem i odpowiednio dla obu płci 4,1 i 4,6 / 100 000). Liczba zgonów wynosiła 1 564 osób (739 kobiet i 825 mężczyzn), natomiast rozpowszechnienie stanu klinicznego - chorobowość 5-letnia – 6 524 osób (3 452 kobiet i 3 072 mężczyzn) (ze względu na brak wiarygodnych danych o chorobowości całkowitej

z właściwych i długoletnich rejestrów lub badań reprezentacyjnych prowadzonych w Polsce, przedstawiono wyłącznie wskaźnik chorobowości 5-letniej; jest to zgodne z ogólnie przyjętym podejściem przy analizie rozpowszechnienia chorób nowotworowych, gdzie zwykle do oceny liczby osób żyjących z chorobą nowotworową stosuje się chorobowość o ograniczonym czasie trwania]. W statystykach GLOBOCAN nie wyszczególniono danych w odniesieniu do analizowanych w niniejszej analizie typów chłoniaka nieziarnicznego - chłoniaka grudkowego oraz chłoniaka rozlanego. [9]

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%) (według rejestru PLRG z 2007 roku – 27-32%), w tym chłoniaków agresywnych (80%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem — od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, 45/100 000 w wieku 60-64 lat do 112/100 000 w wieku 80–84 lat. Ponad 50% chorych na DLBCL ma więcej niż 65 lat. Wiek ten uznaje się za podeszły dla tej grupy nowotworów, gdyż po jego osiągnięciu chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (*auto-HSCT, autologous hematopoietic stem cell transplantation*). [13]

Chłoniak grudkowy jest drugim (po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B) pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL) obserwowanym w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej. Stanowi około 20% wszystkich NHL i 70% chłoniaków indolentnych z roczną zapadalnością wynoszącą 3-5 przypadków na 100 000 osób na rok. W Polsce FL rozpoznawany jest rzadziej. Mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi około 60 lat; nieznacznie częściej chorują kobiety niż mężczyźni (1,7;1). [12] Zgodnie z danymi przedstawionymi w Rekomendacji nr 30/2011 Prezesa AOTM z dnia 23 maja 2011 r. według stanowisk eksperckich w Polsce chłoniak grudkowy występuje u 7% chorych na NHL (w porównaniu z 20-30% w Europie Zachodniej i USA) (według danych rejestru PLRG z 2007 roku – 5%). Odnotowuje się około 250 nowych przypadków rocznie, a chorobowość ocenia się na około 1 000 - 1 500 przypadków.

Według raportu sporządzonego na podstawie danych Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLGR), w okresie 01.01.2007-30.06.2007 rozpoznano 2 078 przypadków chłoniaków w Polsce. Według danych PLGR chłoniaka grudkowego rozpoznano w 90 przypadkach, co stanowiło około 4,3% wszystkich rozpoznanych w tym okresie chłoniaków, a chłoniak rozlany z dużych komórek B stanowił 21% wszystkich nowych rozpoznań chłoniaków. [24]

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia

Zgodnie z informacjami przekazanymi AOTM przez Narodowy Fundusz Zdrowia (pismo DGL NFZ z dnia 25.10.2011 r. nr NFZ/CF/DGL/2011/073/0284/W/26479/DDK), rocznie w ramach programu

„Leczenie chłoniaków złośliwych” leczonych jest około 1 800 pacjentów (2009 r. – 1 824 pacjentów; 2010 r. – 1 848 pacjentów; 2011 r. do sierpnia – 1 342 pacjentów). [20]

Zgodnie z dalszą korespondencją AOTM z NFZ (pismo nr NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/DDK z 10.02.2012 r.) leczenie rytuksymabem większości pacjentów cierpiących na chłoniaki nieziarnicze, ma miejsce w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych”, natomiast lek finansowany jest także w pojedynczych przypadkach w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii oraz w ramach chemioterapii niestandardowej. Zgodnie z danymi Departamentu Gospodarki Lekowej Narodowego Funduszu Zdrowia (DGL NFZ), do leczenia chłoniaków złośliwych, zgodnie z kodem C82 i C83, w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”, począwszy od 2009 r. rocznie kwalifikowanych było ok. 1370-1800 pacjentów (dla kodu C83 odpowiednio 1370., 1467. i 1101. pacjentów w latach 2009-2011; dla kodu C82 odpowiednio 373., 369. i 322. pacjentów w latach 2009-2011; łącznie C82 i C83 odpowiednio 1 743., 1 836. i 1 423. pacjentów w latach 2009-2011). W ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii liczba pacjentów (niepowtarzających się numerów PESEL, leczonych ze wskazań ICD-10 C82 i C83 łącznie) w latach 2009-2011 dla substancji rytuksymab kształtowały się odpowiednio: 65., 28., 38 (C82 – 19., 8., 9.; C83 – 46., 20., 29.). W ramach realizacji świadczeń chemioterapii niestandardowej w latach 2010-2011 leczono natomiast (ze wskazań ICD-10 C82 i C83 łącznie) odpowiednio 9. i 2. pacjentów (głównie pacjenci z chłoniakiem grudkowym). [20, 24]

Widoczne są różnice w łącznej liczbie pacjentów (niepowtarzalny nr PESEL) między pismami DGL NFZ nr NFZ/CF/DGL/2011/073/0284/W/26479/DDK z dnia 25.10.2011 r. oraz NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/DDK z dnia 10.02.2012 r. Może to wynikać z faktu, że zgodnie z pismem NFZ/CF/DGL/2012/073/0065/W/03619/DDK, w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” refundowane jest leczenie pacjentów klasyfikowanych nie tylko do ICD C82 i C83, ale też innych kodów ICD. Pismo nr NFZ/CF/DGL/2011/073/0284/W/26479/DDK podaje tylko łączne liczby pacjentów i wartości świadczeń wykonanych w ramach TPZ „Leczenie chłoniaków złośliwych” bez wskazania, z jakich ICD10 pochodzą pacjenci. [20]

Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów

Na podstawie danych Centrum Onkologii (KRN, Krajowy Rejestr Nowotworów) w 2011 roku w Polsce na niezłośliwego chłoniaka grudkowego zachorowało 310 osób, w tym 196 kobiet i 114 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zachorowań wynosił odpowiednio 0,6 i 0,4 / 100 000). W tym samym roku z powodu niezłośliwego chłoniaka grudkowego zmarły w Polsce 132 osoby, w tym 73 kobiety i 59 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zgonów wynosił odpowiednio 0,2 i 0,2 / 100 000). (Tabela 5) [21]

W okresie 1999-2011 obserwuje się w Polsce znaczny wzrost liczby zachorowań na niezłośliwego chłoniaka grudekowego, szczególnie w grupie kobiet. Liczba zgonów z powodu niezłośliwego chłoniaka grudekowego w badanym okresie nie wzrasta (współczynniki standaryzowane dla zgonów utrzymują się na względnie stałym poziomie), najprawdopodobniej dzięki wcześniejszemu wykryciu i większej świadomości choroby oraz dzięki wprowadzeniu odpowiedniego leczenia, jakim jest immunochemioterapia. (Tabela 5)

Tabela 5. Liczba zachorowań i zgonów z powodu niezłośliwego chłoniaka grudekowego (kod C82 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce (21)

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liczba zachorowań													
kobiety	76	82	86	109	121	90	123	132	123	128	170	181	196
mężczyźni	70	113	105	135	117	90	96	125	114	119	126	162	114
RAZEM	146	195	191	244	238	180	219	257	237	247	296	343	310
Współczynnik standaryzowany dla zachorowań (/ 100 000)													
kobiety	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6
mężczyźni	0,3	0,5	0,5	0,6	0,5	0,4	0,4	0,5	0,4	0,5	0,5	0,6	0,4
Współczynnik surowy dla zachorowań (/ 100 000)													
kobiety	0,4	0,4	0,4	0,6	0,6	0,5	0,6	0,7	0,6	0,6	0,9	0,9	1,0
mężczyźni	0,4	0,6	0,6	0,7	0,6	0,5	0,5	0,7	0,6	0,6	0,7	0,9	0,6
Liczba zgonów													
kobiety	55	56	55	41	42	53	72	56	63	77	67	70	73
mężczyźni	88	64	87	72	65	57	74	66	74	93	76	71	59
RAZEM	143	120	142	113	107	110	146	122	137	170	143	141	132
Współczynnik standaryzowany dla zgonów (/ 100 000)													
kobiety	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
mężczyźni	0,4	0,3	0,4	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,2
Współczynnik surowy dla zgonów (/ 100 000)													
kobiety	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,4	0,3	0,3	0,4	0,3	0,4	0,4
mężczyźni	0,5	0,3	0,5	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4	0,3

W odniesieniu do niezłośliwego chłoniaka rozlanego na podstawie danych Centrum Onkologii (KRN, Krajowy Rejestr Nowotworów) w 2011 roku w Polsce rozpoznano ten nowotwór u 1 483 osób, w tym 712 kobiet i 771 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zachorowań wynosił odpowiednio 2,0 i 2,9 / 100 000). W tym samym roku z powodu niezłośliwego chłoniaka rozlanego

zmarły w Polsce 542 osoby, w tym 273 kobiety i 269 mężczyzn (współczynnik standaryzowany dla zgonów wynosił odpowiednio 0,7 i 1,0 / 100 000). (Tabela 6) [21]

W okresie 1999-2011 obserwuje się w Polsce ponad trzykrotny wzrost liczby zachorowań na nieziarniczego chłoniaka rozlanego, zarówno w grupie kobiet, jak również w grupie mężczyzn. (Tabela 6) Ocenia się, iż wynikać to może po części z poprawy diagnostyki, a także zbliżenia się charakterystyki populacji polskiej do charakterystyki państw zachodnich. Jest możliwe, że pewna liczba chorych z chłoniakiem nieziarniczym rozlanym jest klasyfikowana do kodu ICD-10:C85 – Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego. (Tabela 7).

Tabela 6. Liczba zachorowań i zgonów z powodu nieziarniczego chłoniaka rozlanego (kod C83 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [21]

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liczba zachorowań													
kobiety	211	219	252	260	336	463	494	559	637	668	704	752	712
mężczyźni	250	283	292	355	424	518	603	648	730	727	728	825	771
RAZEM	461	502	544	615	760	981	1097	1207	1367	1395	1432	1577	1483
Współczynnik standaryzowany dla zachorowań (/ 100 000)													
kobiety	0,7	0,7	0,8	0,9	1,1	1,5	1,6	1,7	1,9	2,1	2,1	2,1	2,0
mężczyźni	1,1	1,3	1,3	1,6	1,8	2,2	2,5	2,6	2,9	2,9	2,9	3,1	2,9
Współczynnik surowy dla zachorowań (/ 100 000)													
kobiety	1,1	1,1	1,3	1,3	1,7	2,4	2,5	2,8	3,2	3,4	3,6	3,8	3,6
mężczyźni	1,3	1,5	1,6	1,9	2,3	2,8	3,3	3,5	4,0	4,0	4,0	4,4	4,1
Liczba zgonów													
kobiety	152	130	181	143	146	132	146	136	155	223	218	247	273
mężczyźni	180	199	194	193	191	183	173	179	233	211	241	258	269
RAZEM	332	329	375	336	337	315	319	315	388	434	459	505	542
Współczynnik standaryzowany dla zgonów (/ 100 000)													
kobiety	0,5	0,4	0,6	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,6	0,6	0,6	0,7
mężczyźni	0,8	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,9	0,8	0,9	0,9	1,0
Współczynnik surowy dla zgonów (/ 100 000)													
kobiety	0,8	0,7	0,9	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	1,1	1,1	1,2	1,4
mężczyźni	1,0	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	0,9	1,0	1,3	1,1	1,3	1,4	1,4

W odniesieniu do kodu C85 (Inne i nieokreślone postacie chłoniaka niezłazniczego), do którego, jak wskazano wcześniej, może być kwalifikowana pewna część pacjentów cierpiących na niezłaznicze chłoniaki rozlane, według danych KRN w roku 2011 w Polsce rozpoznanie to postawiono u 670 osób, w tym 344 kobiet i 326 mężczyzn. W tym samym roku z tego powodu (rozpoznanie C85) zmarły w Polsce 742 osoby, w tym 374 kobiety i 368 mężczyzn. W badanym okresie (1999-2011 rok) liczba rozpoznań kwalifikowanych do kodu C85 maleje. (Tabela 7) [21]

Tabela 7. Liczba zachorowań i zgonów z powodu niezłazniczego chłoniaka - postać Inna i nieokreślona (kod C85 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [21]

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liczba zachorowań													
kobiety	481	479	540	506	483	469	415	423	353	361	321	301	244
mężczyźni	594	535	579	571	562	514	442	394	377	327	353	290	326
RAZEM	1075	1014	1119	1077	1045	983	857	817	730	688	674	591	670
Liczba zgonów													
kobiety	309	312	361	448	421	444	427	428	399	372	375	311	374
mężczyźni	412	431	471	465	507	501	508	490	509	432	417	360	368
RAZEM	721	743	832	913	928	945	935	918	908	804	792	671	742

Ryzyko zachorowania na chłoniaka niezłazniczego wzrasta wraz z wiekiem. Duży wzrost ryzyka zachorowania przypada na 5. i 6. dekadę życia. (Tabela 8, Tabela 9, Tabela 10) [21]

Tabela 8. Liczba zachorowań z powodu niezłazniczego chłoniaka grudkowego (kod C82 wg ICD-10) w 2011 r. w Polsce w podziale na grupy wiekowe [21]

Grupa wiekowa (w latach)	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
kobiety	0	0	0	0	1	5	3	5	9	7	33	22	25	29	19	21	13	4
mężczyźni	0	0	0	0	1	1	2	3	3	16	13	19	21	7	8	10	7	3
RAZEM	0	0	0	0	2	6	5	8	12	23	46	41	46	36	27	31	20	7

Tabela 9. Liczba zachorowań z powodu niezłazniczego chłoniaka rozlanego (kod C83 wg ICD-10) w 2011 r. w Polsce w podziale na grupy wiekowe [21]

Grupa wiekowa (w latach)	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
kobiety	1	1	7	2	11	11	13	14	15	24	43	66	98	83	96	103	89	35
mężczyźni	1	2	6	11	13	13	31	30	26	40	66	96	109	81	81	85	47	33
RAZEM	2	3	13	13	24	24	44	44	41	64	109	162	207	164	177	188	136	68

Tabela 10. Liczba zachorowań z powodu niezłazniczego chłoniaka - postać inna i nieokreślona (kod C85 wg ICD-10) w 2011 r. w Polsce w podziale na grupy wiekowe [21]

Grupa wiekowa (w latach)	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
kobiety	1	0	0	3	5	6	7	9	4	11	29	34	35	39	45	56	41	19
mężczyźni	1	0	1	4	6	7	6	14	8	14	27	37	46	31	33	48	29	14
RAZEM	2	0	1	7	11	13	13	23	12	25	56	71	81	70	78	104	70	33

Prognoza liczby nowych zachorowań na niezłazniczego chłoniaka grudkowego oraz niezłazniczego chłoniaka rozlanego w Polsce na lata 2012-2016 na podstawie KRN

Poniżej na wykresach oraz w tabelach przedstawiono liczbę nowych zachorowań na niezłazniczego chłoniaka grudkowego oraz niezłazniczego chłoniaka rozlanego w Polsce w latach 1999-2011 na podstawie danych Centrum Onkologii (KRN) wraz z prognozą na lata 2012-2016.

Zachorowalność na niezłazniczego chłoniaka grudkowego w kolejnych latach oszacowano na podstawie przebiegu:

- funkcji liniowej (gdzie x oznacza numer kolejnego roku, a R^2 współczynnik dopasowania): $y=12,242x + 153$; $R^2 = 0,7515$,
- funkcji wykładniczej (gdzie x oznacza numer kolejnego roku, a R^2 współczynnik dopasowania): $y=161,67e^{0,0621x}$; $R^2=0,743$,
- funkcji regresji wielomianowej (gdzie x oznacza numer kolejnego roku, a R^2 współczynnik dopasowania): $y=0,4855x^2 + 5,4446x + 169,99$; $R^2 = 0,7645$.

Stopień dopasowania wszystkich trzech krzywych jest zbliżony. Na podstawie przeprowadzonych oszacowań ocenia się, iż najprawdopodobniej w Polsce w 2014 roku na niezłazniczego chłoniaka grudkowego zachoruje 372 osób, natomiast w kolejnych latach (rok 2015 oraz 2016) odpowiednio 392 oraz 413 osób (przebieg funkcji wykładniczej). (Tabela 11)

Rysunek 1. Liczba nowych zachorowań na niezłośliwego chłoniaka grudekowego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na kolejne lata



Tabela 11. Liczba nowych zachorowań na niezłośliwego chłoniaka grudekowego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na lata 2012-2016

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
	Dane KRN													Prognoza				
Trend liniowy	146	195	191	244	238	180	219	257	237	247	296	343	310	324	357	349	361	373
Trend wykładniczy	146	195	191	244	238	180	219	257	237	247	296	343	310	335	353	372	392	413
Trend wielomianowy	146	195	191	244	238	180	219	257	237	247	296	343	310	341	361	381	403	425

Zachorowalność na niezłośliwego chłoniaka rozlanego w kolejnych latach oszacowano natomiast na podstawie przebiegu:

- funkcji liniowej (gdzie x oznacza numer kolejnego roku, a R^2 współczynnik dopasowania): $y=103,51x + 307,81$; $R^2 = 0,9583$,
- funkcji wykładniczej (gdzie x oznacza numer kolejnego roku, a R^2 współczynnik dopasowania): $y=431,07e^{0,1123x}$; $R^2=0,9328$,
- funkcji regresji wielomianowej (gdzie x oznacza numer kolejnego roku, a R^2 współczynnik dopasowania): $y=0,-2,7637x^2 + 142,2x + 211,08$; $R^2 = 0,9658$.

Stopecień dopasowania wszystkich trzech krzywych jest zbliżony, choć w przypadku funkcji wykładniczej – najniższy. Prognozę liczby nowych przypadków chłoniaka rozlanego przeprowadzoną

na podstawie przebiegu funkcji wykładniczej ocenia się jako bardzo mało prawdopodobną (prognoza ta wskazuje na ponad dwukrotny wzrost liczby nowych zachorowań w roku 2016 w porównaniu z rokiem 2011, podczas gdy w latach 2007-2011 liczba nowych przypadków chłoniaka rozlanego utrzymuje się na poziomie około 1400-1500 przypadków rocznie). Na podstawie przeprowadzonych oszacowań ocenia się, iż najprawdopodobniej w Polsce w 2014 roku na niezłarniczego chłoniaka rozlanego zachoruje 1 872 osób, natomiast w kolejnych latach (rok 2015 oraz 2016) odpowiednio 1 949 oraz 2 023 osób (średnia liczba przypadków na podstawie przebiegu funkcji liniowej oraz funkcji wielomianowej). (Tabela 11)

Rysunek 2. Liczba nowych zachorowań na niezłarniczego chłoniaka rozlanego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na kolejne lata

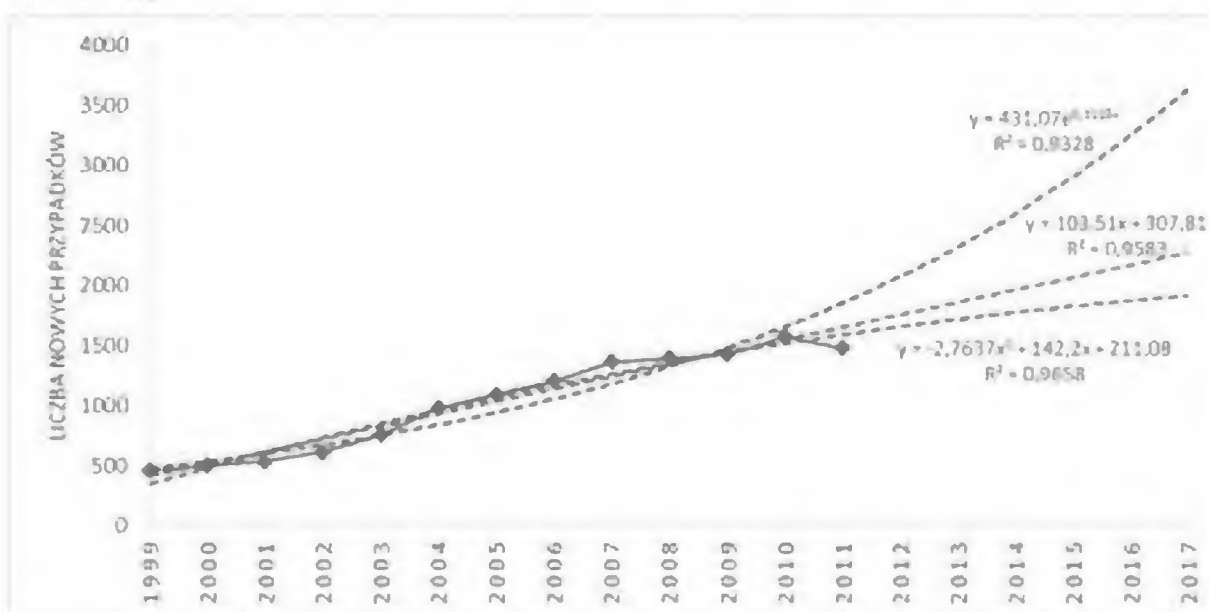


Tabela 12. Liczba nowych zachorowań na niezłarniczego chłoniaka rozlanego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na lata 2012-2016

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
	Dane KRN													Prognoza				
Trend wielomianowy	461	502	544	615	760	981	1097	1207	1367	1395	1432	1577	1483	1660	1722	1779	1830	1875
Trend liniowy	461	502	544	615	760	981	1097	1207	1367	1395	1432	1577	1483	1757	1860	1964	2067	2171
Trend wykładniczy	461	502	544	615	760	981	1097	1207	1367	1395	1432	1577	1483	2077	2323	2599	2908	3254

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Średnia – trend wieloletniowy i liniowy	461	502	544	615	760	981	1097	1207	1367	1395	1432	1577	1483	1 709	1 791	1 872	1 949	2 023

4.5. Etiologia i patogenezą

Etiologia większości NHL pozostaje nie do końca wyjaśniona. Do czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem na NHL należą czynniki:

- środowiskowe (większą zachorowalność na NHL obserwuje się u pracowników przemysłu chemicznego, rolników, osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem i promieniowaniem jonizującym, a także u strażaków i osób mających częsty kontakt z farbami do włosów),
- infekcyjne (niektóre wirusy i bakterie, w tym wirusy: ludzki wirus limfocytotropowy typu 1, wirus Epsteina i Barr, ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus herpes typu 8, wirus zapalenia wątroby typu C),
- immunologiczne,
- jatrogenne (zwłaszcza chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią).

Istotną rolę odgrywa też predyspozycja genetyczna. [8]

Bez względu na czynnik etiologiczny mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej limfocytów są podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej, z następczym zaburzeniem regulacji ekspresji onkogenów lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych (anty-onkogenów). Aberracje chromosomowe w przebiegu NHL zwykle dotyczą obszarów aktywnej rearanżacji materiału genetycznego zachodzącej w warunkach fizjologicznych. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące chłoniakom B-komórkowym to najczęściej translokacje onkogenów należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych w okolicie genowych loci regulatorowych dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin (Ig) na chromosomie 18 i 14. [8]

Mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych nie są charakterystyczne dla określonych podtypów histopatologicznych NHL i pojawiają się zwykle w późniejszych okresach choroby. Wystąpienie tych mutacji w komórkach chłoniakowych z opisanymi powyżej aberracjami genetycznymi wiąże się z opornością na chemioterapię i radioterapię oraz ze złym rokowaniem. [8]

Zaburzenia procesu apoptozy w chłoniakach dotyczą zarówno szlaku zewnątrzpochodnego (wyzwalanego przez sygnały zewnętrzne działające na receptory śmierci), jak i wewnątrzpochodnego (mitochondrialnego). Podstawowe znaczenie w kontroli wewnątrzpochodnego szlaku apoptotycznego ma rodzina białek BCL2. Zaburzenia w zapoczątkowaniu apoptozy mogą wynikać ze strukturalnych mechanizmów genetycznych prowadzących do nadekspresji białek antyapoptotycznych lub utraty białek proapoptotycznych. Translokacja t(14;18) w chłoniaku grudkowym i w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B, prowadząca do nadekspresji antyapoptotycznego białka BCL2, stanowi jedno z najczęstszych zaburzeń w szlaku mitochondrialnym. [11] Sama obecność t(14;18) nie jest jednak wystarczająca dla powstania choroby, wykazano bowiem jej występowanie również u osób zdrowych, choć znaczenie tego zjawiska nie jest do końca znane, a także nie występuje ona u wszystkich chorych na FL/DLBCL [12, 13]

4.6. Naturalny przebieg choroby i rokowanie

Chłoniak grudkowy, tak jak większość chłoniaków B-komórkowych, należy do tzw. nieziarnicznych chłoniaków indolentnych, natomiast chłoniak rozlany z dużych komórek B należy do NHL agresywnych. [8]

W przypadku NHL indolentnych chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu a nawet kilkudziesięciu lat. Ten typ chłoniaków zwykle od początku przebiega z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, nadecczeniem szpiku i krwi obwodowej oraz często z zajęciem wątroby i śledziony. Rzadko występują objawy ogólne. [8] Narządy pozalimfatyczne, takie jak przewód pokarmowy, skóra, przydatki oka, piersi, jądra, ośrodkowy układ nerwowy, rzadko są miejscem nacieku FL. Nierzadko występują także objawy B lub zmiany o typie *bulky*. [6] Większość chłoniaków indolentnych może ulec histologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, wymagające leczenia jak postaci agresywne. Chorzy z NHL agresywnymi przeżywają natomiast bez leczenia od kilku do kilkunastu miesięcy. [8]

Obecnie nie ma możliwości całkowitego wyleczenia NHL indolentnych, w tym chłoniaka grudkowego z wyjątkiem ograniczonej lokalizacji procesu nowotworowego (I-II według klasyfikacji z Ann Arbor), w której niekiedy dochodzi do samoistnej regresji choroby. [8] W piśmiennictwie są opisywane samolstne, przejściowe regresje FL, które występują z różną częstością, od kilku do nawet 20% przypadków. [6] Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę przeżycia całkowitego w analizach historycznych określono na 8-10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny

choroby jest heterogeny. U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby. [12]

W przypadku chłoniaka grudkowego, decyzja – leczyć od razu lub uważnie obserwować (strategia *watch and wait*) – powinna być podjęta na podstawie obiektywnych i zweryfikowanych naukowo kryteriów oceny rokowania, jakimi są indeksy prognostyczne *Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)* / *Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2 (FLIPI2)*. Według Deptala 2010 indeks FLIPI2, którego pierwszym punktem końcowym jest przeżycie wolne od progresji, pozwala lepiej przewidzieć postęp FL niż klasyczny indeks FLIPI, w którym punktem końcowym było przeżycie ogółem. Ponadto zawarte we FLIPI2 parametry, w tym stężenie β_2 -mikroglobuliny i wielkość węzłów chłonnych (>6 cm), precyzyjniej określają masę nowotworu niż aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) czy liczba zajętych okolic węzłowych we FLIPI. Indeks FLIPI2 został opracowany na podstawie danych zbieranych prospektywnie (FLIPI – na podstawie danych zbieranych retrospektywnie) oraz z uwzględnieniem wyników leczenia FL rytuksymabem (FLIPI nie obejmował badań z zastosowaniem rytuksymabu). Wysokie ryzyko FLIPI2 powinno być zatem wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. Tabela 13 zawiera porównanie indeksów FLIPI i FLIPI2. [6]

Tabela 13. Międzynarodowe wskaźniki rokownicze chłoniaka grudkowego FLIPI oraz FLIPI2 [6, 12]

Czynnik ryzyka	
FLIPI	FLIPI2
Wiek > 60 lat	Wiek > 60 lat
Hemoglobina < 12 g/dl	Hemoglobina < 12 g/dl
Stadium zaawansowania > II	Zajęcie szpiku kostnego
LDH (dehydrogenaza mleczanowa) w surowicy > górnej granicy normy	β_2 -mikroglobulina > górnej granicy normy
Liczba zajętych miejsc węzłowych > 4	Węzły chłonne > 6 cm
Ryzyko	
FLIPI	FLIPI2
Niskie (0–1 czynników), 5-letni OS = 91%, 10-letni OS = 71%	Niskie (0 czynników), 5-letni OS = 98%, 5-letni PFS = 79%
Pośrednie (2 czynniki), 5-letni OS = 77%, 10-letni OS = 51%	Pośrednie (1–2 czynniki), 5-letni OS = 88%, 5-letni PFS = 51%
Wysokie (≥ 3 czynników), 5-letni OS = 53%, 10-letni OS = 36%	Wysokie (3–5 czynników), 5-letni OS = 77%, 5-letni PFS = 19%

W przypadku DLBCL większość chorych zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych (60%) i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym (40%), a także ze względu na obecność objawów ogólnych choroby. Powiększone węzły chłonne są zwykle niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmienną, rozmiarami przekraczają średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w tak zwane pakiety. Znaczna część chorych zgłasza występowanie objawów ogólnych pod postacią stanów gorączkowych, nocnych potów i chudnięcia. Ze względu na duże kliniczne znaczenie obecności objawów ogólnych istotne jest wykluczenie innych ich przyczyn. Jest to trudny problem diagnostyczno-różnicowy, gdyż znaczny odsetek chorych z DLBCL wykazuje upośledzenie odporności, które predysponuje ich do zwiększonej zapadalności na infekcje o różnej, nierzadko złożonej i atypowej, etiologii. Pozostałe objawy kliniczne u chorych na DLBCL zależą od zajęcia procesem chorobowym innych niż obwodowe węzły chłonne narządów limfatycznych i pozalimfatycznych. Znaczne, a zwłaszcza szybkie powiększanie się śledziony lub wątroby może wywołać bóle brzucha. Nacieczenie wątroby może spowodować żółtaczkę. Zajęcie szpiku kostnego, oprócz zwiększonej leukocytozy, może się objawiać niedokrwistością i małopłytkowością. Rzadziej w takich przypadkach obserwuje się leukopenię. Należy przy tym podkreślić, że niedokrwistość nie zawsze świadczy o zajęciu szpiku procesem chorobowym. [13]

NHL agresywne cechują się znaczną chemiowrażliwością. Odsetek uzyskiwanych całkowitych remisji przekracza 60%, a częstość wyleczeń wynosi 40-50%. Leczenie NHL agresywnych powinno być zastosowane jak najwcześniej, uwzględniać czynniki rokownicze oraz zakładać uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. [8] Rozpoznanie histopatologiczne DLBCL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI; *International Prognostic Index*) (Tabela 14). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność. [13] Wiele klinicznych i biologicznych czynników rokowniczych włączono do stratyfikacji chorych na DLBCL przed wprowadzeniem do leczenia rytuksymabu. Analiza statystyczna ponad 1000 chorych leczonych R-CHOP (rytuksymab-CHOP) wykazała, że wydłużenie czasu przeżycia po dodaniu rytuksymabu do CHOP nie zmieniło wartości prognostycznej IPI w żadnej z grup ryzyka. Odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem bez niepomyślnych zdarzeń, bez progresji choroby i z przeżyciem całkowitym wynosił w grupie niskiego ryzyka odpowiednio 81,3%, 87,0% i 91,4%, a w grupie wysokiego ryzyka — 49,5%, 55,8% i 59%. [13]

Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek uzyskiwanych CR u chorych w stopniu zaawansowania I-II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. W stopniu zaawansowania choroby III-IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich około 50-60%. Większość

nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, a tylko 10% z nich występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Intensywna terapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT jest możliwa do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem DLBCL i tylko u części z nich (ok. 30%) ma przewagę nad konwencjonalną chemioterapią, a u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia. U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT nie mogą być zastosowane ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy. Całkowity odsetek uzyskiwanych wyleczeń chorych na DLBCL wynosi obecnie około 60%. [13]

Tabela 14. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI) dla chorych na DLBCL [13]

Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
Wiek chorego	≤ 60 lat vs. > 60 lat
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG (<i>Eastern Cooperative Study Group</i>)	< 2 vs. ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	I/II vs. III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	≤ 1 vs. > 1
Aktywność LDH (dehydrogenaza mleczanowa) w surowicy	≤ normy vs. > normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Pośrednio małego	2
Pośrednio dużego	3
Dużego	≥ 4
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chorych ≤ 60. rż.	
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG (<i>Eastern Cooperative Study Group</i>)	< 2 vs. ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	I/II vs. III/IV
Aktywność LDH (dehydrogenaza mleczanowa) w surowicy	≤ normy vs. > normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Dużego	≥ 2

4.7. Kryteria odpowiedzi na leczenie

Do oceny skuteczności leczenia FL wykorzystuje się kryteria zaproponowane przez *International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphomas* z 1999 r., które opierają się na badaniu podmiotowym i przedmiotowym oraz pomiarach rozmiarów węzłów chłonnych za pomocą TK i zajęcia szpiku kostnego w trepanobiopsji:

- odpowiedź/remisja całkowita (*complete response/remission – CR*):

- całkowite ustąpienie wszystkich objawów klinicznych i radiologicznych choroby stwierdzanych przed rozpoczęciem leczenia i normalizacja aktywności LDH w surowicy,
 - wielkość węzłów chłonnych, które przed leczeniem miały wymiar $>1,5$ cm, w najdłuższym wymiarze nie powinna przekraczać 1,5 cm. Węzły chłonne, które przed leczeniem miały wymiar 1,1-1,5 cm, po leczeniu nie powinny przekraczać 1 cm,
 - śledzona bez zmian ogniskowych i o prawidłowych wymiarach w USG lub TK,
 - jeśli szpik był zajęty przed leczeniem – ustąpienie zmian w kolejnych badaniach histologicznych,
- odpowiedź/remisja całkowita niepotwierdzona (*complete response/remission unconfirmed - CRu*) – gdy spełnione są ww. kryteria CR, ale występuje przynajmniej 1 z niżej wymienionych objawów:
 - węzły chłonne przekraczają wymiar 1,5 cm, ale zmniejszyły się o $>75\%$ w porównaniu z wymiarami sprzed leczenia,
 - niepewna ocena histologiczna szpiku, tj. obecność zwiększonego odsetka komórek limfoidalnych lub występowanie ich agregatów bez cytologicznej atypii,
- odpowiedź/remisja częściowa (*partial response/remission - PR*):
 - zmniejszenie rozmiarów powiększonych węzłów chłonnych lub ich pakietów o $>50\%$,
 - pozostałe węzły chłonne nie powiększyły się,
 - zmniejszenie wymiarów wyjściowo powiększonej wątroby lub śledziony o $>50\%$,
 - nie ma zmian w innych narządach,
 - nie ma nowych zmian chorobowych,
- choroba stabilna – oznacza mniejszą regresję niż w PR, ale bez progresji,
- progresja – dotyczy chorych z PR lub chorobą stabilną, u których stwierdzono:
 - powiększenie węzłów chłonnych wcześniej zajętych o $\geq 25\%$,
 - pojawienie się nowych zmian w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu,
- nawrót – dotyczy chorych z CR i CRu, u których pojawiły się nowe zmiany lub stwierdzono zwiększenie rozmiarów narządów wcześniej zajętych o $\geq 25\%$. [8, 12]

W celu oceny skuteczności leczenia DLBCL stosuje się natomiast kryteria *International Harmonization Project* (2007 r.):

- CR – całkowita remisja - ustąpienie wszystkich objawów choroby:

- węzły chłonne - chłoniaki FDG (fluorodezoksyglukoza)-awidne lub PET(+) przed leczeniem — dopuszczalna masa każdej wielkości, jeśli PET(-); zmienna awidność FDG lub PET(-) wyjściowo — regresja do prawidłowej wielkości w TK,
 - śledziona, wątroba - niepowiększone palpacyjnie, brak zmian naciekowych w badaniach obrazowych,
 - szpik kostny - ustąpienie nacieku; jeśli nie można określić na podstawie oceny morfologicznej, wymagane ujemne badanie immunohistochemiczne;
- PR – częściowa remisja – regresja mierzalnych zmian chorobowych i brak nowych ognisk:
 - węzły chłonne - zmniejszenie o $\geq 50\%$ sumy wymiarów zmian naciekowych do 6 największych zmian chorobowych; brak powiększenia wymiarów innych ognisk chorobowych; chłoniaki FDG-awidne lub PET(+) przed leczeniem — ≥ 1 zmiana PET(+) w miejscach pierwotnie zajętych; zmienna awidność FDG lub PET(-) wyjściowo — regresja zmian w TK,
 - śledziona, wątroba - zmniejszenie o $\geq 50\%$ sumy wymiarów zmian naciekowych (dla pojedynczej zmiany w najszerszym wymiarze poprzecznym); brak powiększenia wątroby lub śledziony,
 - szpik kostny - bez znaczenia, jeśli dodatni wynik przed leczeniem; należy określić rodzaj komórek;
- SD – stabilizacja choroby - brak CR/PR i nawrotu lub progresji choroby:
 - węzły chłonne - chłoniaki FDG-awidne lub PET(+) przed leczeniem — PET(+) w miejscach pierwotnie zajętych i brak nowych zmian w PET lub TK; zmienna awidność FDG lub PET(-) wyjściowo — brak zmian w rozmiarach tych ognisk chorobowych w TK;
- nawrót lub progresja choroby – pojawienie się jakiegokolwiek nowej zmiany chorobowej lub zwiększenie o $\geq 50\%$ w stosunku do nadiru pierwotnych zmian:
 - węzły chłonne - pojawienie się nowej zmiany lub zmian o wielkości $> 1,5$ cm w jakimkolwiek wymiarze; zwiększenie o $\geq 50\%$ sumy wymiarów zmian naciekowych w więcej niż 1 węzle chłonnym lub zwiększenie o $\geq 50\%$ w najdłuższym wymiarze uprzednio zajętego węzła chłonnego o wielkości > 1 cm w osi krótkiej przed leczeniem. Zmiany są PET(+) w chłoniakach FDG-awidnych lub PET(+) przed leczeniem,
 - śledziona, wątroba - zwiększenie o $> 50\%$ w stosunku do nadiru jakiegokolwiek ze zmian pierwotnych,

- o szpik kostny – nowe lub ponowne zajęcie. [13]

4.8. Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna i postępowanie w Polsce

Poniższe zalecenia dotyczące leczenia niezłazniczego chłoniaka grudkowego oraz chłoniaka rozlanego oparto na *Zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych z 2013 roku* opracowanych pod redakcją Prof. M. Krzakowskiego [12, 13].

Chłoniak grudkowy

W 85% przypadków chłoniaków indolentnych choroba jest od początku zaawansowana (III-IV według klasyfikacji z Ann Arbor). W przypadkach, które nie wymagają natychmiastowego rozpoczęcia leczenia, należy wstrzymać się z jego rozpoczęciem do czasu progresji choroby. Wskazaniem do rozpoczęcia terapii może być pojawienie się objawów ogólnych choroby, znaczne powiększenie węzłów chłonnych lub narządów wewnętrznych, istotne nacieczenie szpiku oraz klinicznie „złośliwa” lokalizacja chłoniaka (np. w obrębie ośrodkowego układu nerwowego). [8]

Zgodnie z zaleceniami PTOK z 2013 roku decyzję, czy u chorego na FL można zastosować powszechnie używaną w indolentnych NHL strategię uważnej obserwacji (*watch and wait*), czy też wymaga on włączenia leczenia, należy opierać na kryteriach opracowanych przez *Group d’Etude des Lymphomes Folliculaires* (GELF) lub *British National Lymphoma* (BNL) (Tabela 15). Obecność jednego z tych kryteriów stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii. U chorych bezobjawowych z małą masą guza generalnie stosuje się strategię obserwacji bez leczenia, a u 5–25% pacjentów obserwuje się nawet samolstne regresje chłoniaka grudkowego. [12]

Tabela 15. Wskazania do rozpoczęcia terapii u chorych na FL według GELF i BNL [12]

GELF	BNL
Masa węzłowa lub pozawęzłowa ≥ 7 cm Zajęcie ≥ 3 miejsc węzłowych i każde ≥ 3 cm Splenomegalia > 15 cm w badaniu TK (tomografia komputerowa) Naciekanie/ucisk na narządy Wysięk opłucnowy lub do jamy otrzewnej Objawy ogólne Cytopenia (hemoglobina < 10 g/dl, krwinki białe $< 1,0$ g/l, płytki krwi < 100 g/l) Obecność komórek chłoniaka we krwi > 5 g/l Aktywność LDH (dehydrogenaza mleczanowa) $>$ normy lub stężenie β_2 -mikroglobuliny ≥ 3 g/dl	Objawy ogólne lub świąd skóry Szybka uogólniona progresja chłoniaka Naciek w szpiku (hemoglobina ≤ 10 g/dl, krwinki białe < 3 g/l, płytki krwi < 100 g/l) Naciek narządów zagrażający życiu Naciek nerek lub wątroby Zmiany w kościach

W przypadku leczenia indukującego remisję strategia terapeutyczna u chorych na FL zależy od klasyfikacji histopatologicznej chłoniaka oraz od stopnia zaawansowania klinicznego według skali Ann Arbor. Pacjenci z FL G3 (G3A i G3B) powinni być leczeni jak chorzy na DLBCL. U chorych w stadium I i II (bez *bulky tumor*) według Ann Arbor należy podjąć próbę radykalnej terapii, mimo

że nie mają oni klasycznych wskazań do rozpoczęcia leczenia. Uważa się, że w przypadku zlokalizowanego FL, w przeciwieństwie do stadiów zaawansowanych, jest szansa na całkowite wyleczenie. Postępowaniem rekomendowanym przez większość badaczy, w tym *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, jest radykalna radioterapia obszarów pierwotnie zajętych (IF-RT, *Involved field radiotherapy*) w dawce 24–30 Gy. Należy jednak podkreślić, że aby mieć pewność, iż u chorego nie są zajęte inne obszary węzłowe lub pozawęzłowe, trzeba przeprowadzić dokładną diagnostykę, włącznie z badaniem PET w wątpliwych przypadkach. W sytuacji kiedy toksyczność radioterapii będzie przewyższała potencjalne korzyści, zaleca się jedynie obserwację. Alternatywną opcją wobec IF-RT jest immunochemioterapia z IF-RT lub bez.

Chorzy z zaawansowanym FL (stadium II *bulky* oraz III–IV wg Ann Arbor) powinni być leczeni wówczas, gdy spełnione są kryteria GELF lub BNL. Rekomendowanym leczeniem pierwszej linii jest immunochemioterapia według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon). W ostatnich latach wykazano, że schemat R-B (rytuksymab, bendamustyna) jest mniej toksyczny i daje dłuższy PFS w porównaniu z R-CHOP, ale odsetki przeżycia całkowitego są porównywalne. Alternatywę stanowią schematy oparte na rytuksymabie i analogach puryn, takie jak R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron), R-F (rytuksymab, fludarabina), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) czy R-CCdA (rytuksymab, cyklofosfamid, kladrybina). Liczba cykli powinna mieścić się w zakresie 4–8, ale wynosić nie więcej niż 2 cykle po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na leczenie. Przy przeciwwskazaniach do systemowej immunochemioterapii można zastosować paliatywnie IF-RT w dawce 4–30 Gy. U starszych chorych, z licznymi chorobami towarzyszącymi preferowanym sposobem leczenia jest monoterapia rytuksymabem. [12]

W przypadku leczenia podtrzymującego po uzyskaniu CR lub PR, na podstawie wyników badania PRIMA, zaleca się zastosowanie rytuksymabu w dawce 375 mg/m² we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata (wykazano, iż wpływa on na wydłużenie PFS i czasu do kolejnego leczenia cytostatycznego u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po immunochemioterapii pierwszej linii, w porównaniu z chorymi obserwowanymi). Chorzy, którzy otrzymują leczenie podtrzymujące, powinni być oceniani (badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne) co 3–6 miesięcy przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy są kliniczne wskazania. Badania TK powinny być wykonywane nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co rok lub kiedy są wskazania kliniczne. [12]

Wskazania do leczenia nawrotu lub progresji FL są takie same jak do leczenia pierwszej linii i opierają się na kryteriach grupy GELF lub BNL. Nawrót chłoniaka powinien być udokumentowany histologicznie, żeby wykluczyć transformację FL w agresywnego chłoniaka, szczególnie jeśli obserwuje się podwyższoną aktywność LDH, nieproporcjonalne powiększenie węzłów chłonnych w jednej

lokalizacji, pojawienie się pozawęzłowych ognisk chłoniaka, objawy ogólne. Pomocne w zdiagnozowaniu transformacji jest badanie PET w połączeniu z TK (PET/TK), szczególnie gdy wartość SUV przekracza 13,1. Należy pamiętać, że badanie PET nigdy nie powinno zastępować biopsji z badaniem histopatologicznym. U chorych na FL w pierwszym lub kolejnym nawrocie choroby, którzy wymagają leczenia, mamy do wyboru kilka metod postępowania: immunochemioterapię (różne schematy zawierające rytuksymab, w tym również te rekomendowane do stosowania w pierwszej linii leczenia), radioimmunoterapię, rytuksymab w monoterapii oraz schematy chemioterapii stosowane u chorych na DLBCL w drugiej linii leczenia. Dotychczas nie wykazano przewagi któregoś rodzaju terapii, chociaż niektóre schematy leczenia mają silniejsze rekomendacje. [12]

Na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) rekomendowanym postępowaniem u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po leczeniu drugiej linii, jest leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m² we wlewie dożylnym co 3 miesiące przez 2 lata. Wykazano, że leczenie podtrzymujące wpływa na wydłużenie OS w porównaniu z chorymi obserwowanymi. [12]

W drugiej i kolejnych remisjach FL rekomenduje się u młodszych chorych konsolidację remisji za pomocą auto-HSCT. Wykazano, że u chorych z nawrotem FL zastosowanie w drugiej linii leczenia immunochemioterapii i konsolidacji auto-HSCT wydłuża przeżycie całkowite. [12]

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych w przebiegu, przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Początkowo choroba obejmuje zwykle pojedynczy region węzłowy lub pozawęzłowy, ale nieleczona szybko szerzy się drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych do odległych węzłów chłonnych oraz innych narządów. Mimo agresywnego przebiegu klinicznego, DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię. Dlatego, inaczej niż w przypadku chłoniaków indolentnych, leczenie chorych na DLBCL powinno być wdrożone jak najwcześniej. U zdecydowanej większości chorych zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. [13]

Jeżeli stan ogólny chorego pozwala na zastosowanie immunochemioterapii w pełnej intensywności dawki, zaleca się, aby przeprowadzić ją bez względu na wiek chorego, uzależniając wybór strategii leczenia od stopnia zaawansowania choroby i obecności określonych czynników rokowniczych. W pozostałych przypadkach intensywność leczenia powinna być dostosowana do wieku i stanu ogólnego pacjenta, chorób towarzyszących ocenianych według klasyfikacji CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*) lub Charlsona (CCI, *Charlson comorbidity index*), prawdopodobnej tolerancji planowanej chemio-/immunochemioterapii, klirensu kreatyniny, zaawansowania klinicznego choroby, przeszłości chorobowej pacjenta i przebytego wcześniej leczenia. [13]

Zgodnie z zaleceniami PTOK z 2013 roku leczeniem z wyboru DLBCL o ograniczonym stopniu zaawansowania (I-II wg Ann Arbor, bez *bulky tumor*) jest zastosowanie 2-4 cykli immunochemioterapii według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) co 21 dni oraz uzupełniającej radioterapii na pola pierwotnej lokalizacji chłoniaka (35-40 Gy IF-RT, *Involved field radiotherapy*). Alternatywą jest przedłużenie immunochemioterapii do 6 cykli R-CHOP, bez uzupełniającej radioterapii. W przypadku DLBCL o większym stopniu zaawansowania (II z *bulky tumor* oraz III-IV wg Ann Arbor) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 6-8 cykli immunochemioterapii R-CHOP co 21 dni. Uzupełniająca radioterapia na zajęte pola jest postępowaniem opcjonalnym i to jedynie wtedy, gdy choroba wyjściowa spełniała kryteria *bulky* (>10 cm). Konsolidację leczenia indukującego remisję za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej z zastosowaniem schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, arabinozyd cytozyny, melfalan), wspomaganej auto-HSCT należy rozważyć u chorych poniżej 65. roku życia, u których uzyskano CR, ale którzy wyjściowo według IPI mieli chorobę wysokiego ryzyka (>2 obciążające czynniki rokownicze). W przeciwieństwie do chłoniaków indolentnych, obecnie brak danych uzasadniających terapię podtrzymującą rytuksymabem u chorych na DLBCL. U chorych na DLBCL, którzy nie uzyskali całkowitej remisji po immunochemioterapii pierwszej linii, należy rozważyć alternatywną chemioterapię. [13]

4.9. Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna i postępowanie w Europie

Poniższe zalecenia dotyczące leczenia chłoniaka grudkowego oraz chłoniaka rozlanego oparto na wytycznych klinicznych opracowanych przez *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [7, 27].

Chłoniak grudkowy

W leczeniu pierwszej linii u chorych na chłoniaka grudkowego w I/II stopniu zaawansowania według klasyfikacji z Ann Arbor oraz z małą masą guza zalecana jest radioterapia (ograniczona do miejsc pierwotnie zajętych, ewentualnie z poszerzonymi polami; w dawce do 30-40Gy). W wybranych przypadkach strategia uważnej obserwacji (*watch and wait*) może być rozważana w celu uniknięcia działań niepożądanych związanych z radioterapią. Przy większych zmianach węzłowych konieczne jest zastosowanie immunochemioterapii, uzupełnionej ewentualnie radioterapią.

W przypadku chorych na chłoniaka grudkowego w III/IV stopniu zaawansowania ocenia się, iż obecne strategie terapeutyczne nie dają możliwości całkowitego wyleczenia. Ponieważ naturalny przebieg choroby charakteryzuje się spontanicznymi regresjami i znacznie różni się od przypadku do przypadku, leczenie należy rozpocząć tylko po wystąpieniu objawów, w tym objawów z grupy B, zaburzeń w układzie krwiotwórczym, dużej masy węzłowej, ucisku na narządy wewnętrzne, wodobrzusza, wysięku opłucnowego lub w przypadku szybkiej progresji choroby. Leczeniem

pozwalającym na uzyskanie całkowitej remisji i długiego przeżycia bez progresji choroby jest rytuksymab w połączeniu z chemioterapią taką jak CHOP, CVP, analogami puryn (FC lub FM) lub bendamustyną. U pacjentów z histologicznym lub klinicznym podejrzeniem transformacji do agresywnego chłoniaka, preferowane powinny być schematy oparte na antracyklinach.

Monoterapia przeciwciałami monoklonalnymi (rytuksymab, radioimmunoterapia) lub chlorambucil w połączeniu z rytuksymabem pozostaje alternatywą u chorych z grupy niskiego ryzyka lub z przeciwwskazaniami do bardziej intensywnej immunochemioterapii.

Stosowanie leczenia podtrzymującego rytuksymabem (do 2 lat) po I linii terapii indukcyjnej u pacjentów z chłoniakiem grudkowym jest o tyle uzasadnione, że przedłuża ono czas wolny od progresji choroby.

Nawrót chłoniaka grudkowego powinien być potwierdzony histopatologicznie, także dla wykluczenia ewentualnej transformacji w agresywną postać chłoniaka. U chorych z nawrotowym chłoniakiem grudkowym wybór leczenia zależy od skuteczności terapii I linii. Przy wczesnym nawrocie (<12 m-cy) zalecana jest zmiana cytostatyków. Radioimmunoterapia stanowi efektywną opcję terapeutyczną u starszych pacjentów z chorobami towarzyszącymi, uniemożliwiającymi zastosowanie chemioterapii. W innych przypadkach powinna być raczej stosowana jako terapia konsolidacyjna.

Dwuletnia terapia podtrzymująca rytuksymabem po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz pozwala na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego u pacjentów z nawrotowym chłoniakiem grudkowym nawet w przypadku, gdy terapia indukcyjna zawierała przeciwciała monoklonalne u pacjentów nieleczonych przeciwciałami monoklonalnymi w ramach terapii I rzutu. [7]

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Strategia terapeutyczna pacjentów z DLBCL powinna być uzależniona od wieku, wskaźnika rokowniczego IPI dostosowanego do wieku oraz możliwości w zakresie intensywności dawki.

U chorych młodszych (<60 roku życia), z niskim indeksem prognostycznym według aa-IPI (indeks =0) bez masy węzłowej (*bulky disease*) standardowe leczenie polega na podaniu 6 cykli immunochemioterapii, w postaci skojarzenia przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 (rytuksymabu) oraz cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu (schemat R-CHOP), w odstępach 21-dniowych (R-CHOP-21).

U chorych młodszych (<60 roku życia), z niskim-pośrednim indeksem prognostycznym według aa-IPI (indeks =1) bez masy węzłowej (*bulky disease*) lub z niskim indeksem prognostycznym według aa-IPI (indeks =0) z dużą masą węzłową (*bulky disease*) efektywną terapią jest R-CHOP-21 z radioterapią miejsc wyjściowo zajętych. Alternatywnie można zastosować schemat R-ACVBP-14 (rytuksymab, doksorubicyna, windezyna, cyklofosfamid, bleomycyna, prednizolon co 2 tygodnie z następującą

konsolidacją). Schemat R-ACVBP wpływa na wydłużenie przeżycia względem 8 cykli terapeutycznych schematem R-CHOP, ale w badaniu, w którym porównano oba schematy, radioterapia została pominięta. W analizowanej grupie pacjentów zarówno schemat R-CHOP-21 (6 cykli) w połączeniu z radioterapią zajętych miejsc oraz schemat R-ACVBP-14 o większej intensywności dawkowania są rekomendowane.

U chorych poniżej 60 roku życia z wysokim i pośrednim-wysokim Indeksie prognostycznym (aa-IPI >2) nie ma obecnie standardów terapii zapewniających jej wystarczającą skuteczność. Najczęściej jednak stosuje się 6–8 cykli CHOP skojarzonych z 8 dawkami rytuksymabu, podawanych w odstępach 21-dniowych. Nie wykazano korzyści zastosowania leczenia z „zagęszczeniem” dawek schematem R-CHOP (*dose-dense treatment*; CHOP-R-14) w porównaniu do standardowej terapii schematem R-CHOP co 21 dni. Stosuje się także intensyfikację leczenia w postaci R-CHOEP lub R-ACVBP (rytuksymab, doksorubicyna, windezyna, cyklofosfamid, bleomycyna, prednizolon), ale ich skuteczność nie została potwierdzona w badaniach klinicznych w bezpośrednim porównaniu ze schematem R-CHOP. Ostatnie badania II fazy klinicznej wykazały wysoką skuteczność immunochemioterapii według schematu R-CHOP, z następową konsolidacją w postaci wysokodawkowanej chemioterapii i autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

U chorych w wieku 60–80 lat standardem leczenia jest podanie 8 cykli R-CHOP-21 dni. W przypadku, gdy R-CHOP podawany jest co 14 dni, wystarczającym jest zastosowanie 6 cykli CHOP i 8 cykli rytuksymabu. U pacjentów z ograniczoną chorobą terapia konsolidacyjna z wykorzystaniem radioterapii miejsc zajętych nie ma udowodnionej skuteczności.

U chorych starszych (>80 lat) zaleca się natomiast leczenie kojarzące rytuksymab z mniej intensywną chemioterapią (np. R-miniCHOP), po uwzględnieniu stanu ogólnego oraz chorób towarzyszących. U pacjentów z zaburzeniami sercowymi lub innymi zaburzeniami doksorubicynę należy zastąpić etopozydem lub doksorubicyną liposomalną albo wręcz wykluczyć od początku terapii czy po kilku cyklach.

W leczeniu chorych z nawrotowym lub pierwotnie opornym DLBCL stosuje się schematy oparte na skojarzeniu rytuksymabu i antracyklin; u chorych w odpowiednio dobrym stanie ogólnym - połączone z następową wysokodawkowaną chemioterapią i autoSCT. Do najczęściej stosowanych schematów II linii należą R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) oraz R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, cytarabina, deksametazon). Wśród wysokodawkowanej chemioterapii najczęściej jest używany schemat BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan). U chorych nie kwalifikujących się do tak intensywnego leczenia, terapią z wyboru jest podanie R-ICE lub R-DHAP, z ewentualną lokalną radioterapią. [27]

5. Charakterystyka ocenianej interwencji oraz komparatora

Poniżej w tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące ocenianej interwencji – rytuksymabu (MabThera®) w podaniu podskórnym oraz komparatora - rytuksymabu (MabThera®) w podaniu dożylnym, refundowanej technologii opcjonalnej, która stanowi obecną praktykę kliniczną w ocenianych wskazaniach i zostanie najprawdopodobniej zastąpiona przez ocenianą interwencję, opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Rytuksymab w podaniu podskórnym został zarejestrowany przez EMA do stosowania w leczeniu chłoniaków nieziarniczych we wszystkich wskazaniach, w przypadku których może być stosowany rytuksymab w podaniu dożylnym, z wyjątkiem monoterapii 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, gdzie rytuksymab w podaniu dożylnym jest podawany w schemacie 375 mg/m² powierzchni ciała, raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Stosowanie produktu MabThera® w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania klinicznego, opornych na chemioterapię lub w drugim lub kolejnym nawrocie po zastosowaniu chemioterapii zgodnie z ChPL nie powinno być zalecane, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera® w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, podawanych 1 raz w tygodniu (w zarejestrowanych wskazaniach do stosowania dla produktu MabThera® s.c. lek ten jest podawany co 3 tygodnie – terapia indukcyjna lub co 2-3 miesiące – terapia podtrzymująca).

Tabela 16. Zestawienie dotyczące charakterystyki produktu leczniczego MabThera® s.c. oraz MabThera Lv. [4]

Nazwa produktu leczniczego	Cechy	MabThera® (rytuksymab) s.c.	MabThera® (rytuksymab) lv.
<p>Nazwa produktu leczniczego</p>	<p>MabThera 1400 mg roztwór do wstrzykiwań podskórnych</p> <p>Każdy ml zawiera 120 mg rytuksymabu. Każda fiołka zawiera 1400 mg/11,7 ml rytuksymabu.</p> <p>Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne.</p> <p>Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesziny komórek szpiku (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wydzielonej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur zwalającej inaktywacji i usuwania wirusów.</p>	<p>MabThera 100 mg koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji MabThera 500 mg koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji</p> <p>Każdy ml zawiera 10 mg rytuksymabu. Każda fiołka do jednorazowego użytku zawiera 100 mg rytuksymabu.</p> <p>Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne.</p> <p>Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesziny komórek szpiku (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wydzielonej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur zwalającej inaktywacji i usuwanie wirusów.</p>	
<p>Skład jakościowy i ilościowy</p>	<p>Roztwór do wstrzykiwań. Przejrysty lub opalizujący, bezbarwny lub żółtawy płyn.</p>	<p>Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji</p>	
<p>Postać farmaceutyczna</p>	<p>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych stosuje się u dorosłych w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (NHL).</p> <p>Produkt MabThera jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu wczesniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią; • w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne; • w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatkiem antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doxorubicyna, winkrystyna, prednizolon). 	<p>Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (NHL), przewlekłej białaczki limfocytowej (PLL) oraz reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS).</p> <p>W leczeniu NHL produkt MabThera stosuje się w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wczesniej 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 dodatkiem antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doxorubicyna, winkrystyna, prednizolon). 	
<p>Wskazania do stosowania</p>			

Cechy	MabThera® (rytuksymab) s.c.	MabThera® (rytuksymab) i.v.
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia reususcjacji.</p> <p>Przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwozgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).</p> <p>W przypadku chorych na chłoniaki niezarłaczne, którzy nie otrzymują produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.</p> <p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana stała dawka produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych stosowana u pacjentów dorosłych wynosi 1400 mg niezależnie od powierzchni ciała pacjenta.</p> <p>Przed rozpoczęciem podawania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych wszyscy pacjenci muszą najpierw dożylnie otrzymać pełną dawkę produktu MabThera w postaci roztworu do wlewów dożylnych.</p> <p>Pacjenci, którzy nie mogli otrzymać jednej pełnej dawki produktu MabThera we wlewie dożylnym, przed zmianą postaci leku powinni w kolejnych cyklach leczenia otrzymywać produkt MabThera w postaci wlewu dożylnego aż do czasu podania pełnej dawki dożylniej.</p> <p>Zmiana postaci leku na podawaną podskórnie jest możliwa dopiero w drugim lub kolejnym cyklu leczenia.</p> <p>Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zaleconej pacjentowi postaci (dożylnej lub podskórnej).</p> <p>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie w formie iniekcji podskórnej.</p> <p>Nieziarnicze chłoniaki grudkowe</p> <p>Terapia skojarzona</p> <p>Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na niezarłaczne chłoniaki grudkowe lub u chorych na niezarłaczne chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: w pierwszym cyklu produkt MabThera w postaci roztworu do wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, a następnie MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg/cykl przez nie więcej niż 8 kolejnych cykli.</p>	<p>Wlew produktu MabThera powinien być prowadzony pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia reususcjacji.</p> <p>Ponieważ przedstawiono dawkowanie RTX i.v. w leczeniu NHL, lek ten stosowany jest również w leczeniu PBL oraz R2S.</p> <p>Dawkowanie w leczeniu NHL:</p> <p>Zmiana dawkowania w trakcie leczenia</p> <p>Nie zaleca się redukcji dawek produktu MabThera. W przypadku, gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy stosować standardy zmniejszenia dawek dla chemioterapeutycznych produktów leczniczych.</p> <p>Nieziarnicze chłoniaki grudkowe</p> <p>Terapia skojarzona:</p> <p>Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na niezarłaczne chłoniaki grudkowe lub u chorych na niezarłaczne chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli.</p> <p>Produkt MabThera powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem chemioterapii, w stosownych przypadkach.</p> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <p>Chorzy wcześniej nieleczeni na niezarłaczne chłoniaki grudkowe</p> <p>Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na niezarłaczne chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <p>Chorzy na niezarłaczne chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie</p> <p>Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u chorych na niezarłaczne chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <p>Monoterapia:</p> <p>Chorzy na niezarłaczne chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na</p>

Cedra	MabThera® (rytuksymab) s.c.	MabThera® (rytuksymab) l.v.
	<p>Produkt MabThera powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem chemioterapii, w stosownych przypadkach.</p> <p>Leczenie podtrzymujące</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy wcześniej nieleczeni na niezłaznicze chłoniaki grudkowe <p>Zalecana dawka produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzyknięcia podskórnym w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na niezłaznicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 1400 mg raz na 2 miesiące (rozporządzając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy na niezłaznicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie <p>Zalecana dawka produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzyknięcia podskórnym w leczeniu podtrzymującym u chorych na niezłaznicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi: 1400 mg raz na 3 miesiące (rozporządzając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <p>Chłoniaki niezłaznicze rozlane z dużych komórek B</p> <p>Produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka: w pierwszym cyklu produkt MabThera w postaci wlewu dożylnego: 375 mg/m² powierzchni ciała, następnie produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzyknięcia podskórnym w stałej dawce 1400 mg na cykl przez osiem kolejnych 8 cykli.</p> <p>Produkt MabThera jest podawany w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP.</p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu MabThera w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków niezłazniczych rozlanych z dużych komórek B.</p> <p>Indywidualne dawki podczas leczenia</p> <p>Nie zaleca się redukcji dawki produktu MabThera. W przypadku gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy stosować standardowe redukujące dawki dla chemioterapeutycznych produktów leczniczych.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Iniekcje podskórne:</p>	<p>Leczenie</p> <p>Zalecana dawka produktu MabThera w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki niezłaznicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylnej raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.</p> <p>W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki niezłaznicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem MabThera w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylnej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie.</p> <p>Chłoniaki niezłaznicze rozlane z dużych komórek B</p> <p>Produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m² 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 niezłazniczych rozlanych z dużych komórek B.</p> <p>Przed każdym wlewem produktu MabThera należy zawsze podać premedykację w postaci leku przeciwbólowego i przeciwhistaminowego, np. paracetamolu i difenhydraminy.</p> <p>Należy rozważyć premedykację glikokortykoidami, jeśli produkt MabThera nie jest podawany w skojarzeniu ze schematem chemioterapii zawierającym glikokortykoidy w leczeniu chorych na chłoniaki niezłaznicze lub przewlekłą białaczkę limfocytową.</p> <p>Pierwsze podanie</p> <p>Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz.; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz.; co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz.</p> <p>Kolejne podania</p> <p>Kolejne dawki produktu MabThera można podawać z szybkością początkową 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/godz.</p> <p>Przygotowany roztwór produktu MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać</p>

Cedra	MabThera® (rytuksymab) s.c.	MabThera® (rytuksymab) l.v.
	<p>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany wyłącznie w iniekcji podskórnej w czasie około 5 minut. Igłą do iniekcji podskórnych należy umieścić na strzykawkę bezpośrednio przed podaniem leku, co pozwoli zapobiec jej zatkaniu.</p> <p>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany podskórnie w brzuchu. Nigdy nie należy podawać go w miejscach, w których występuje zaczerwienienie, tkliwość lub stwardnienie skóry oraz sińce, znamiona lub brzozy.</p> <p>Brak danych dotyczących podawania zastrzyku w inne miejsce ciała, dlatego należy podawać je wyłącznie w brzuchu.</p> <p>Podczas leczenia produktem MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych inne produkty lecznicze podawane podskórnie najlepiej podawać w różne miejsca.</p> <p>Jeśli podawanie iniekcji zostanie przerwane, można je wznowić w tym samym lub innym miejscu, w stosownych przypadkach.</p> <p>Podawanie wlewu dożylnego:</p> <p>Informacje dotyczące dawekowania i sposobu podawania wlewu znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) MabThera 100 mg i 500 mg koncentrat do sporządzenia roztworu do wlewów.</p>	<p>produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.</p>
<p>Specjalna grupa pacjentów</p>	<p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu MabThera u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.</p> <p><i>Pacjenci w podaszym wieku</i></p> <p>Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podaszym wieku (w wieku >65 lat).</p>	<p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu MabThera u dzieci.</p> <p><i>Pacjenci w podaszym wieku</i></p> <p>Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podaszym wieku (w wieku >65 lat).</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mleka, hialuronidazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • Czynne, ciężkie zakażenia; • Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności. 	<p>Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chorych na NHL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka mleka, • Czynne, ciężkie zakażenia, • Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.
<p>Właściwości farmakodynamiczne</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwciała monoklonalne kod ATC: L01XC02</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwciała monoklonalne kod ATC: L01XC02</p>

Cechy	MabThera® (rytuksymab) s.c.	MabThera® (rytuksymab) s.v.
<p>Przebiegiem działania</p>	<p>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rhPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji. Rytuksymab wiąże się swoiście z przeciłonowym antygenem CD20. Jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B I na dojrzalych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95% przypadków wszystkich niesziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchnią. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechaniczny układ odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcγ, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>	<p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przeciłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B I na dojrzalych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95% przypadków wszystkich chłoniaków niesziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechaniczny układ odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcγ, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>
<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Roche Registration Limited</p>	<p>Roche Registration Limited</p>
<p>Data wydania i numer bieżącego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Text of CHPL MabThera® został częściowo zmieniony – dodanie CHPL dla rytuksymabu – MabThera® 1400 mg w podaniu podskórnym (dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej) w dniu 21 III 2014 roku. Numer pozwolenia: EU/1/98/057/003</p>	<p>Zgodnie z CHPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej dla preparatu MabThera® wydano w dniu 2 VI 1998 roku. Data przedłużenia pozwolenia: 2 VI 2008 r. Numer pozwolenia: EU/1/98/057/001 oraz EU/1/98/057/002</p>
<p>Dostępność i stan</p>	<p>Obecnie produkt MabThera® w podaniu podskórnym nie jest refundowany w Polsce</p>	<p>Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem NZ ns dzień 1 maja 2014 r., produkt</p>

Cechna	MabThera® (rytuksymab) s.c.	MabThera® (rytuksymab) l.v.
finansowania w Polsce	ze środków publicznych.	<p>MabThera® jest refundowany w Polsce ze środków publicznych w ramach dwóch programów lekowych: „Leczenie chłoniaków złośliwych” (załącznik B.12 Obwieszczenia MZ) oraz „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” (załącznik B.33 Obwieszczenia MZ), a także w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniach określonych w załączniku C.51 do Obwieszczenia MZ i jest wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie.</p> <p>Dodatkowo, zgodnie z Rekomendacją nr 107/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83), Prezes Agencji, przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2014 oraz nr 120/2014), rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)” we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na niezapalne chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii. [25]</p>

6. Dostępność i stan finansowania terapii chłoniaków nieziarniczych w Polsce

Aktualnie w Polsce w analizowanym wskazaniu (chorzy z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym lub chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B) funkcjonują dwa programy lekowe - dla rytuksymabu w podaniu dożylnym oraz dla bendamustyny. Rytuksymab jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych”, natomiast bendamustyna w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab”. Ze względu na to, iż jednym z kryteriów kwalifikacji pacjentów do leczenia bendamustyną w ramach programu dla tego leku jest udokumentowany brak odpowiedzi lub progresja choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, bendamustyna nie stanowi technologii opcjonalnej dla rytuksymabu w podaniu podskórnym. Jedyną technologią opcjonalną, w tym refundowaną technologią opcjonalną, która może zostać zastąpiona przez produkt leczniczy MabThera® w podaniu podskórnym jest produkt leczniczy MabThera® w podaniu dożylnym.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji i wyłączenia pacjentów oraz schemat dawkowania rytuksymabu i.v. w programie lekowym „Leczenie chłoniaków złośliwych” wraz z warunkami realizacji świadczeń (Tabela 17) [19]). W tabelach poniżej (Tabela 18, Tabela 19) przedstawiono również obecne warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających rytuksymab (MabThera i.v.). [11] Rytuksymab w podaniu dożylnym jest refundowany obecnie w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach w odniesieniu do terapii chłoniaka nieziarniczego, z wyjątkiem leczenia podtrzymującego u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne, jednak w odniesieniu do tego wskazania w dniu 22 kwietnia 2014 r. Prezes AOTM wydał pozytywną rekomendację. Zgodnie z Rekomendacją nr 107/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83), Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku MabThera (rituximabum) (kod EAN: 5909990418817) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)” oraz Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku MabThera (rituximabum) (kod EAN: 5909990418824) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano

odpowiedź na leczenie indukcyjne w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)”, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C82, C83)” we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii. [25]

Tabela 17. Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83)

Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
„Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83)		
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, a w przypadku zastosowania monoterapii - oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznowa po chemioterapii lub</p> <p>2) potwierdzony histologicznie chłoniak niezziarniczy rozlany z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka;</p> <p>3) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>4) stan ogólny według WHO 0-2;</p> <p>5) wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcowa (jeżeli występują);</p> <p>6) dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze (jeżeli występuje).</p> <p>2. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia</p> <p>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na rytuksymab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie;</p> <p>2) toksyczność według WHO >3;</p> <p>3) stan sprawności wg WHO 3-4;</p> <p>4) brak skuteczności leku po 2 cyklach stosowania;</p> <p>5) progresja lub nawrót choroby w okresie 6 miesięcy przy leczeniu rytuksymabem;</p> <p>6) niewydolność serca w IV klasie według NYHA;</p> <p>7) czynne ciężkie zakażenie;</p> <p>8) ciąża.</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>1.1 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.</p> <p>1.2 U świadczeniobiorców chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.</p> <p>1.3 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni - 8 podań.</p> <p>1.4 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka niezziarniczego rozlanego z dużych komórek B, rytuksymab podawany jest w dawce 375 mg/m² pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu ze schematem CHOP co 21 dni - 8 podań.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) dehydrogenaza mleczanowa w surowicy;</p> <p>3) gammaglutamylotranspeptydaza (GGTP);</p> <p>4) fosfataza zasadowa (AP);</p> <p>5) transaminazy (AST, ALT);</p> <p>6) stężenie bilirubiny całkowitej;</p> <p>7) poziom kwasu moczowego;</p> <p>8) stężenie kreatyniny;</p> <p>9) stężenie wapnia w surowicy;</p> <p>10) stężenie fosforu w surowicy;</p> <p>11) proteinogram;</p> <p>12) pobranie węzła chłonnego bądź wycinka zmienionej tkanki metodą biopsji chirurgicznej;</p> <p>13) badanie histologiczne wycinka;</p> <p>14) badanie na obecność antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka;</p> <p>15) radiografia klatki piersiowej;</p> <p>16) RTG przewodu pokarmowego (w przypadku objawów klinicznych);</p> <p>17) tomografia komputerowa głowy;</p> <p>18) tomografia komputerowa klatki piersiowej i szyi;</p> <p>19) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy;</p> <p>20) MR (diagnostyka zmian w kanale kręgowym, głowie i tkankach miękkich);</p> <p>21) USG w diagnostyce ewentualnych zmian jamy brzusznej, tkanek miękkich, tarczycy, jąder i serca;</p> <p>22) endosonografia (EUS) w diagnostyce chłoniaków żołądka.</p> <p>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) poziom kreatyniny;</p> <p>3) poziom kwasu moczowego;</p> <p>4) poziom aktywności aminotransferaz;</p> <p>5) fosfataza alkaliczna;</p> <p>6) bilirubina;</p> <p>7) EKG (jedynie u chorych z chłoniakiem rozlanym).</p> <p>Badanie przeprowadzane po 3 lub 4 cyklu leczenia oraz po 8 cyklach (odpowiednio do ilości cykli w zastosowanym schemacie leczenia):</p> <p>1) TK lub rezonans magnetyczny zmiany mierzalnej;</p> <p>2) EKG.</p>

Tabela 18. Warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających rytuksymab [19]

B. Lechi dostępne w ramach programu lekowego												
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialny kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wynikok limitu finansowania	Oznaczenie zakresu zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Postać odpłatności	Wynikok dopłaty świadczeniobiorcy
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 flak. a 10 ml	5909990418817	2012-07-01	2 lata	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i miodzienczego idiopaltycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym ¹⁾ ; B.12. Leczenie chłonnasów zbroliwych ¹⁾	bezpłatne	0
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 flak. a 50 ml	5909990418824	2012-07-01	2 lata	1035.0, Rituximabum	6112,52	6418,15	6418,15		0	
C. Lechi stosowane w ramach chemoterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeciwwczeń oraz we wskazaniu określonym starem limitowym												
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialny kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wynikok limitu finansowania	Oznaczenie zakresu zawierającego zakres refundacji (wg ICD-10)	Postać odpłatności	Wynikok dopłaty świadczeniobiorcy
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 flak. a 10 ml	5909990418817	2012-07-01	2 lata	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	C.51. (Tabela 19)	bezpłatne	0
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 flak. a 50 ml	5909990418824	2012-07-01	2 lata	1035.0, Rituximabum	6112,52	6418,15	6418,15		0	

Tabela 19. Rozpoznania według ICD-10, w których rytuksymab jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.51 do Obwieszczenia MZ) [19]

Lp.	Nazwa substancji czynnej	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
1.	Rituximabum	C84	Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T
2.		C84.0	Złaminiak grzybiasty
3.		C84.1	Choroba Sezary'ego
4.		C84.2	Chłoniak strefy T
5.		C84.3	Chłoniak limfoepitelioidalny
6.		C84.4	Obwodowy chłoniak z komórek T
7.		C84.5	Inne i nieokreślone chłoniaki T
8.		C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezłarnicznych
9.		C85.0	Mięsak limfatyczny
10.		C85.1	Chłoniak z komórek B, nieokreślony
11.		C85.7	Inne określone postacie chłoniaka niezłarnicznego
12.		C85.9	Chłoniak niezłarniczny, nieokreślony
13.		C88	Złośliwe choroby immunoproliferacyjne
14.		C88.0	Makroglobulinemia Waldenströma
15.		C88.1	Choroba łańcuchów ciężkich alfa
16.		C88.2	Choroba łańcuchów ciężkich gamma
17.		C88.3	Choroba immunoproliferacyjna Jelita cienkiego
18.		C88.7	Inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne
19.		C88.9	Złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone
20.		C91	Białaczka limfatyczna
21.		C91.0	Ostra białaczka limfoblastyczna
22.		C91.1	Przewlekła białaczka limfocytowa
23.		C91.2	Podostra białaczka limfocytowa
24.		C91.3	Białaczka prolimfocytarna
25.		C91.4	Białaczka włochatohomórkowa (hairy-cell)
26.		C91.5	Białaczka dorosłych z komórek T
27.		C91.7	Inna białaczka limfatyczna
28.		C91.9	Białaczka limfatyczna, nieokreślona

7. Wytyczne i rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych i rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania u pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym (nieziarniczym chłoniakiem grudkowym oraz chłoniakiem nieziarniczym rozlanym z dużych komórek B), a także oceny aktualnej sytuacji dotyczącej tego wskazania w Polsce i na świecie przeszukano m.in. następujące bazy informacji medycznej i strony internetowe instytucji zagranicznych:

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

oraz organizacji krajowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK),
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT).

Szczegółowe informacje odnośnie wykorzystanych źródeł informacji medycznej, sposobu oraz okresu ich przeszukania zamieszczono w Analizie Klinicznej będącej częścią raportu HTA dla produktu MabThera® s.c..

W ramach niniejszej analizy odnaleziono rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące terapii pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym, które zostały wydane przez następujące instytucje i organizacje:

- PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Polska) [12, 13],
- ESMO - *European Society for Medical Oncology* (Europa) [7, 27],
- BCSH - *British Committee for Standards in Haematology* (Wielka Brytania) [14, 15],
- NCCN - *National Comprehensive Cancer Network* (Stany Zjednoczone) [18],
- CCA – *Cancer Council Australia* oraz ACN – *Australian Cancer Network* (Australia) [3],

- CCO – *Cancer Care Ontario* (Kanada) [5, 16],
- *Alberta Health Services* (Kanada) [2].

W ramach niniejszej analizy nie odnaleziono żadnych rekomendacji lub wytycznych klinicznych zawierających zalecenia odnośnie stosowania rytuksymabu w podaniu podskórnym u pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym. Wynikać to może z tego, iż ta forma podania rytuksymabu została zarejestrowana dopiero niedawno i rytuksymab w podaniu podskórnym stosowany był do tej pory jedynie w ramach badań klinicznych.

W odnalezionych wytycznych i rekomendacjach klinicznych rekomenduje się różne opcje terapeutyczne w zależności od rodzaju chłoniaka nieziarniczego (chłoniak grudkowy, chłoniak rozlany z dużych komórek B) oraz etapu leczenia (terapia indukcyjna u wcześniej nieleczonych bądź po nawrocie lub w przypadku oporności na wcześniejsze leczenie; terapia podtrzymująca pierwszej linii lub kolejnych). W odniesieniu do miejsca rytuksymabu w leczeniu chłoniaka nieziarniczego wytyczne i rekomendacje kliniczne (w tym wytyczne NCCN - *National Comprehensive Cancer Network* oraz ESMO - *European Society for Medical Oncology*) są spójne. W żadnych z odnalezionych wytycznych nie kwestionuje się roli rytuksymabu w podaniu dożylnym w leczeniu zarówno chłoniaka grudkowego (na wszystkich etapach leczenia – terapia indukcyjna oraz leczenie podtrzymujące), jak również chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.

Polskie zalecenia odnośnie leczenia obu rodzajów chłoniaka nieziarniczego opracowane przez PTOK przedstawiono w rozdziale 4.8. Podsumowując, rytuksymab w schemacie R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) jest wskazywany jako rekomendowane leczenie pierwszej linii u pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem grudkowym. Dodatkowo wskazuje się inne schematy chemioterapeutyczne zawierające rytuksymab, które mogą być stosowane alternatywnie w tym wskazaniu. U chorych na chłoniaka grudkowego w pierwszym lub kolejnym nawrocie choroby, którzy wymagają leczenia, istnieje kilka metod postępowania, w tym również immunochemioterapia (różne schematy chemioterapeutyczne zawierające rytuksymab, w tym również te rekomendowane do stosowania w pierwszej linii leczenia). W przypadku terapii podtrzymującej u pacjentów z chłoniakiem grudkowym jedyną rekomendowaną opcją jest natomiast monoterapia rytuksymabem (zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych, jak również u chorych po nawrocie choroby). W przypadku chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, zgodnie z zaleceniami PTOK leczeniem z wyboru DLBCL o ograniczonym stopniu zaawansowania (I–II wg Ann Arbor, bez *bulky tumor*) jest zastosowanie 2–4 cykli immunochemioterapii według schematu R-CHOP co 21 dni oraz uzupełniającej radioterapii na pola pierwotnej lokalizacji chłoniaka. Alternatywą jest przedłużenie immunochemioterapii do 6 cykli R-CHOP, bez uzupełniającej radioterapii. W przypadku DLBCL

o większym stopniu zaawansowania (II z *bulky tumor* oraz III–IV wg Ann Arbor) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 6–8 cykli immunochemioterapii R-CHOP co 21 dni. (rozdział 4.8)

Zalecenia europejskie odnośnie leczenia obu rodzajów chłoniaka nieziarniczego opracowane przez ESMO przedstawiono natomiast w rozdziale 4.9.

Na podstawie zebranych informacji, uwzględniając specyfikę ocenianej interwencji (inna forma podania substancji czynnej, która jest stosowana w ocenianym wskazaniu) ocenia się, iż jedyną opcją terapeutyczną spośród wskazywanych w rekomendacjach klinicznych, która może stanowić alternatywę dla rytuksymabu s.c., jest rytuksymab i.v.

8. Rekomendacje i decyzje finansowe wybranych instytucji i agencji HTA odnośnie stosowania rytuksymabu s.c.

W ramach niniejszej analizy poszukiwano rekomendacji oraz decyzji finansowych dotyczących stosowania rytuksymabu s.c. (MabThera® s.c.) w leczeniu chłoniaka nieziarniczego, wydanych przez następujące instytucje i agencje HTA:

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

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji lub decyzji finansowych odnośnie stosowania rytuksymabu s.c. w leczeniu chłoniaka nieziarniczego. Lek ten został dopuszczony do stosowania na terytorium Unii Europejskiej w dniu 21 marca 2014 roku.

W tabeli poniżej zestawiono wszystkie rekomendacje Prezesa AOTM dotyczące rytuksymabu w podaniu dożylnym stosowanego w leczeniu chłoniaka nieziarniczego.

Tabela 20. Rekomendacje Prezesa AOTM odnośnie stosowania rytuksymabu i.v. w terapii chłoniaka nieziarniczego

Numer rekomendacji	Wskazanie do stosowania	Rekomendacja
7/2012 [24]	Chłoniak grudkowy (C82) oraz chłoniak rozlany z dużych komórek B (C83)	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab)”</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii u chorych w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, realizowanego w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”. <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią;

Numer rekomendacji	Wskazanie do stosowania	Rekomendacja
		<ul style="list-style-type: none"> • jako terapii podtrzymującej po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego u dorosłych chorych; • u chorych na chłoniaka nieziarnicznego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP <p>realizowanych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.</p>
24/2012 [22]	chłoniaki nieziarnicze zaklasyfikowane do kodu ICD10 C84	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab).
25/2012 [23]	chłoniaki nieziarnicze zaklasyfikowane do kodu ICD10 C85	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), nie rekomenduje też zmiany jego sposobu finansowania.

9. Wybór komparatorów dla ocenianej technologii wraz z uzasadnieniem

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

Dodatkowo zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. w ramach analizy należy porównać ocenianą interwencję z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku), a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku) [26].

Obecną praktyką kliniczną w Polsce finansowaną ze środków publicznych w leczeniu chłoniaków niezłazniczych jest rytuksymab w podaniu dożylnym oraz bendamustyna (oba leki finansowane w ramach programów lekowych). Bendamustyna nie stanowi jednak alternatywy dla rytuksymabu w podaniu podskórnym, ponieważ, zgodnie z założeniami programu lekowego dla tego leku, jest ona stosowana u pacjentów opornych na leczenie rytuksymabem. Pozostałe leki stosowane w leczeniu chłoniaków niezłazniczych (leki finansowane ze środków publicznych w ramach chemioterapii) również nie stanowią alternatywy dla rytuksymabu w podaniu podskórnym, ponieważ stosowane są często równolegle z rytuksymabem (leki podawane w schemacie zawierającym rytuksymab np. R-CHOP czy R-CVP). Tak więc jedyną technologią opcjonalną, w tym refundowaną technologią opcjonalną, która może zostać zastąpiona przez rytuksymab w podaniu podskórnym w przypadku jego finansowania ze środków publicznych, jest rytuksymab w podaniu dożylnym.

Uwzględniając aktualną praktykę kliniczną w Polsce oraz biorąc pod uwagę najskuteczniejszy, finansowany ze środków publicznych, sposób postępowania w Polsce, a także specyfikę ocenianej technologii (inna droga podania dostępnej już opcji terapeutycznej) oceniano, iż komparatorem dla rytuksymabu w podaniu podskórnym stosowanego u dorosłych pacjentów z grudkowym chłoniakiem niezłazniczym oraz chłoniakiem niezłazniczym rozlanym z dużych komórek B, powinien być rytuksymab w podaniu dożylnym.

10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 2.1; Warszawa, kwiecień 2009;
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf
2. Alberta Health Services. Lymphoma. Clinical Practice Guideline Lyhe-002 version 8, April 2013.
3. Australian Cancer Network Diagnosis and Management of Lymphoma Guidelines Working Party. Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney 2005
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera® -
http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/mabthera_.pdf
5. Cheung MC, Haynes AE, Meyer RM et al. Rituximab in lymphoma: a systematic review and consensus practice guideline from Cancer Care Ontario. *Cancer Treat Rev.* 2007 Apr;33(2):161-76.
6. Deptała A. Jak leczyć chorego z rozpoznaniem de novo chłoniakiem grudkowym? *Hematologia* 2010; 1, nr 4: 320–329
7. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi59–vi63, 2011
8. Gajewski P. (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.*
9. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 - http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx#
10. Krzakowski M, Warzocha K (red.); Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom II. Via Medica; Gdańsk 2013 -
<http://onkologia.zalecenia.med.pl/> - rozdział: Warzocha K, Prochorec-Sobieszek M, Lech-Marañda E (red.) Nowotwory układu chłonnego; podrozdział: Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego.
11. Krzakowski M, Warzocha K (red.); Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom II. Via Medica; Gdańsk 2013 -
<http://onkologia.zalecenia.med.pl/> - rozdział: Warzocha K, Prochorec-Sobieszek M, Lech-Marañda E (red.) Nowotwory układu chłonnego; podrozdział: Juszczynski P. Patogeneza nowotworów układu chłonnego.
12. Krzakowski M, Warzocha K (red.); Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom II. Via Medica; Gdańsk 2013 -
<http://onkologia.zalecenia.med.pl/> - rozdział: Warzocha K, Prochorec-Sobieszek M, Lech-Marañda E (red.) Nowotwory układu chłonnego; podrozdział: Lech-Marañda E. Chłoniak grudkowy.
13. Krzakowski M, Warzocha K (red.); Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom II. Via Medica; Gdańsk 2013 -
<http://onkologia.zalecenia.med.pl/> - rozdział: Warzocha K, Prochorec-Sobieszek M, Lech-Marañda E (red.) Nowotwory układu chłonnego; podrozdział: Warzocha K. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B.
14. McNamara C, Davies J, Dyer M et al. BCSH. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. www.bcsghguidelines.com
15. McNamara C, Davies J, Dyer M et al. BCSH. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. *British Journal of Haematology* (2012) 156:4 (446-467)
16. Members of the Hematology Disease Site Group. Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2012 Jun 12 [To be updated]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 6-8 Version 2.2005 To Be Updated.
17. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 -
http://srk.csloz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=lista&id=70

18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2014 NCCN.org - http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf
19. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. - <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
20. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) - http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-09-2012-MabThera/AOTM_OT_0448_Mabthera_%5Brituxomab%5D_DLBCCL.pdf
21. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii - <http://epid.coi.waw.pl/krn/>
22. Rekomendacja nr 24/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia albo dokonania zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)” - <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=627>
23. Rekomendacja nr 25/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia albo dokonania zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Leczenie chłoniaków nieziarniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C85 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)” - <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=628>
24. Rekomendacja nr 7/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab), finansowanego ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych” - <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=575>
25. Rekomendacja nr 107/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Prezesa AOTM - <http://www.aotm.gov.pl/bip/Index.php/zlecenia-mz-2014/558-zlc-039-2014/2404-zlecenie-039-2014>
26. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388); <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>
27. Tilly H, Vitolo U, Walewski J. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii78–vii82, 2012
28. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

11. Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych	16
Tabela 2. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby.....	18
Tabela 3. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania: C82, C83 i C85 [17].....	25
Tabela 4. Zaawansowanie kliniczne chłoniaków nieziarniczych wg klasyfikacji z Ann Arbor [8].....	26
Tabela 5. Liczba zachorowań i zgonów z powodu nieziarniczego chłoniaka grudkowego (kod C82 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [21].....	30
Tabela 6. Liczba zachorowań i zgonów z powodu nieziarniczego chłoniaka rozlanego (kod C83 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [21].....	31
Tabela 7. Liczba zachorowań i zgonów z powodu nieziarniczego chłoniaka - postać inna i nieokreślona (kod C85 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [21]	32
Tabela 8. Liczba zachorowań z powodu nieziarniczego chłoniaka grudkowego (kod C82 wg ICD-10) w 2011 r. w Polsce w podziale na grupy wiekowe [21]	32
Tabela 9. Liczba zachorowań z powodu nieziarniczego chłoniaka rozlanego (kod C83 wg ICD-10) w 2011 r. w Polsce w podziale na grupy wiekowe [21]	32
Tabela 10. Liczba zachorowań z powodu nieziarniczego chłoniaka - postać inna i nieokreślona (kod C85 wg ICD-10) w 2011 r. w Polsce w podziale na grupy wiekowe [21]	33
Tabela 11. Liczba nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na lata 2012-2016	34
Tabela 12. Liczba nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka rozlanego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na lata 2012-2016.....	35
Tabela 13. Międzynarodowe wskaźniki rokownicze chłoniaka grudkowego FLIPI oraz FLIPI2 [6, 12]	38
Tabela 14. Międzynarodowy Indeks Progностyczny (IPI) dla chorych na DLBCL [13].....	40
Tabela 15. Wskazania do rozpoczęcia terapii u chorych na FL według GELF i BNL [12]	43

Tabela 16. Zestawienie dotyczące charakterystyki produktu leczniczego MabThera® s.c. oraz MabThera i.v. [4]	50
Tabela 17. Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83)	57
Tabela 18. Warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających rytuksymab [19]	58
Tabela 19. Rozpoznanie według ICD-10, w których rytuksymab jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.51 do Obwieszczenia MZ) [19]	59
Tabela 20. Rekomendacje Prezesa AOTM odnośnie stosowania rytuksymabu i.v. w terapii chłoniaka nieziarniczego	63