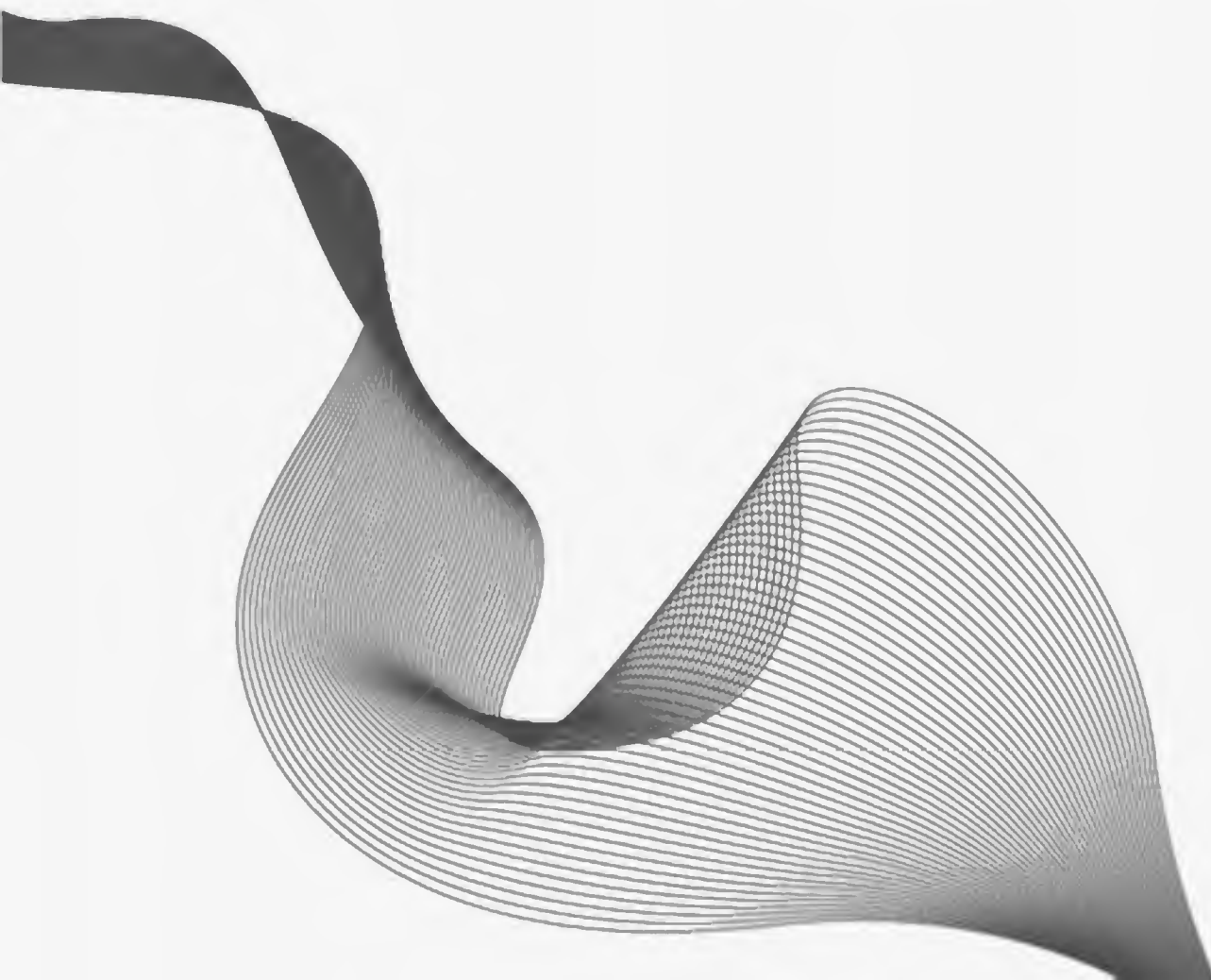


# ANALIZA KLINICZNA

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

Wersja 1.00  
Kraków, kwiecień 2014 r.

Autorzy:



**Pracownia HTA** Magdalena Mrożek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C.

ul. Rusznikarska 12/42

31-261 Kraków

tel.: +48 12 444 10 92

fax: +48 12 444 10 93

e-mail: [biuro@pracowniaHTA.pl](mailto:biuro@pracowniaHTA.pl)

[www.pracowniaHTA.pl](http://www.pracowniaHTA.pl)

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

██████████ opracowanie strategii wyszukiwania, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie pełnych tekstów, ekstrakcja danych, analiza wyników, formułowanie treści dokumentu, ocena wiarygodności badań, kontrola ostatecznej wersji analizy

██████████ opracowanie strategii wyszukiwania, analiza abstraktów, przeszukanie baz danych, włączanie/wykluczanie pełnych tekstów, ekstrakcja danych, analiza wyników, formułowanie treści dokumentu, edycja dokumentu, ocena wiarygodności badań, kontrola ostatecznej wersji analizy

██████████ analiza abstraktów, ekstrakcja danych, ocena wiarygodności badań

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

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

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39 B

02-672 Warszawa

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

## Spis treści

Streszczenie.....	10
1. Wstęp.....	17
1.1. Cel analizy .....	17
1.2. Problem decyzyjny.....	17
1.2.1. Populacja.....	17
1.2.2. Interwencja .....	18
1.2.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru.....	18
1.2.4. Punkty końcowe .....	19
2. Problem zdrowotny .....	21
2.1. Populacja docelowa.....	21
2.2. Definicja oraz rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10.....	21
2.3. Kryteria kwalifikacji oraz rozpoznanie .....	23
2.4. Epidemiologia.....	24
2.5. Etiologia i patogenez.....	33
2.6. Naturalny przebieg choroby i rokowanie.....	34
2.7. Kryteria odpowiedzi na leczenie.....	37
2.8. Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna i postępowanie w Polsce.....	40
2.8.1. Chłoniak grudkowy .....	40
2.8.2. Chłoniak rozlany z dużych komórek B.....	42
2.9. Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna i postępowanie w Europie .....	43
2.9.1. Chłoniak grudkowy .....	43
2.9.2. Chłoniak rozlany z dużych komórek B.....	44
2.10. Alternatywne świadczenia / komparatory / technologie opcjonalne .....	46
2.10.1. Interwencje rekomendowane w ocenianym wskazaniu przez wytyczne kliniczne .....	46
2.10.2. Dostępność i stan finansowania w Polsce .....	46
3. Charakterystyka ocenianej interwencji .....	52
4. Metodyka analizy klinicznej.....	53
4.1. Etapy analizy klinicznej .....	59
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych.....	59

4.3.	Źródła danych.....	62
4.4.	Strategia wyszukiwania.....	64
4.5.	Selekcja informacji.....	65
4.6.	Ocena jakości informacji.....	65
4.7.	Ekstrakcja danych.....	66
4.8.	Analiza statystyczna.....	66
5.	Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	67
6.	Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych.....	69
7.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	73
8.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych (badanie SABRINA).....	83
8.1.	Parametry farmakokinetyczne.....	83
8.2.	Zgony.....	85
8.3.	Progresja choroby.....	85
8.4.	Odpowiedź na leczenie.....	86
8.5.	Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności.....	88
8.6.	Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych.....	89
8.7.	Modyfikacja terapii rytuksymabem.....	89
8.8.	Działania niepożądane.....	90
8.9.	Immunogenność.....	95
8.10.	Parametry farmakodynamiczne.....	96
9.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby (badanie SparkThera).....	97
9.1.	Parametry farmakokinetyczne.....	97
9.2.	Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności.....	98
9.3.	Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych.....	98
9.4.	Przerwanie/modyfikacja terapii rytuksymabem.....	99
9.5.	Działania niepożądane.....	100
9.6.	Immunogenność.....	102
9.7.	Parametry farmakodynamiczne.....	103
10.	Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa.....	104
10.1.	Informacje dotyczące bezpieczeństwa rytuksymabu (MabThera®) zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.....	104
10.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron FDA, EMA i URPL.....	121
10.3.	Wyniki badania MABCUTE.....	125

11. Podsumowanie wyników i wnioski końcowe .....	127
11.1. Wnioski z odnalezionych badań randomizowanych .....	127
11.2. Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych .....	131
11.3. Poszerzona analiza bezpieczeństwa .....	132
11.4. Wnioski końcowe .....	133
12. Ograniczenia .....	135
13. Dyskusja .....	137
14. Bibliografia .....	141
15. Spis tabel .....	145
16. Spis rysunków .....	149
17. Aneks .....	150
17.1. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji .....	150
17.2. Wytyczne i rekomendacje kliniczne oraz rekomendacje finansowe .....	155
17.3. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia .....	156
17.4. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych .....	157
17.5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii .....	159
17.6. Formularze do oceny jakości badań klinicznych oraz ekstrakcji danych .....	159

## Wykaz skrótów i akronimów

ACS	<i>American Cancer Society</i>
AE	<i>Działanie/działania niepożądane (Adverse Event(s))</i>
ALT	<i>Aminotransferaza alaninowa (Alanine Transaminase)</i>
AOTM	<i>Agencja Oceny Technologii Medycznych (Agency for Health Technology Assessment in Poland)</i>
AP	<i>Fosfataza zasadowa (Alkaline Phosphatase)</i>
APD	<i>Analiza problem decyzyjnego (Decision problem analysis)</i>
ARR	<i>Reakcja związana z podaniem leku (Administration-Related Reaction)</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASH	<i>American Society of Hematology</i>
AST	<i>Aminotransferaza asparaginianowa (Aspartate Transaminase)</i>
AUC	<i>Pole powierzchni pod krzywą (Area Under the Curve)</i>
auto-HSCT	<i>Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation)</i>
bd	<i>Brak danych (No data available)</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	<i>Cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (Cyclophosphamide, hydroxydounorubicin, vincristine, prednisone)</i>
ChPL	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego (Summary of Product Characteristics)</i>
CI	<i>Przedział ufności (Confidence Interval)</i>
CIRS	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
CR	<i>Odpowiedź całkowita (Complete Response)</i>
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CRu	<i>Niepotwierdzona odpowiedź całkowita (unconfirmed Complete Response)</i>
C <sub>trough</sub>	<i>Stężenie minimalne (trough Concentration)</i>
CVP	<i>Cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon (Cyclophosphamide, vincristine, prednisone)</i>
DGL	<i>Departament Gospodarki Lekami</i>
DLBCL	<i>Chłoniak rozlany z dużych komórek B (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	Endosonografia ( <i>Endoscopic ultrasound</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
FDG	Fluorodezoksyglukoza ( <i>Fludeoxyglucose</i> )
FL	Chłoniak grudkowy ( <i>Follicular Lymphoma</i> )
FLIPI	Międzynarodowy indeks prognostyczny dla chłoniaka grudkowego ( <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i> )
GELF	<i>Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires</i>
GGTP	Gammaglutamylotranspeptydaza ( <i>Gammaglutamyl transpeptidase</i> )
HACA	Ludzkie przeciwciało przeciwchimeryczne ( <i>Human Anti-Chimeric Antibody</i> )
HAHA	Ludzkie przeciwciało przeciw ludzkie ( <i>Human Anti-Human Antibody</i> )
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B ( <i>Hepatitis B Virus</i> )
HL	Chłoniak ziarniczny ( <i>Hodgkin Lymphoma</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
i.v.	dożylnie ( <i>intravenous</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IF-RT	Radioterapia obszarów pierwotnie zajętych ( <i>Involved Field-Radiotherapy</i> )
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INHL	Indolentny chłoniak niezziarniczny ( <i>Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i> )
IPI	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny ( <i>International Prognostic Index</i> )
ISRCTN Register	<i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Register</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat analysis</i> )
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów

LC	<i>Lymphoma Coalition</i>
LDH	<i>Dehydrogenaza mleczanowa (Lactate Dehydrogenase)</i>
LLS	<i>The Leukemia &amp; Lymphoma Society</i>
LRF	<i>Lymphoma Research Foundation</i>
MD	<i>Średnia różnica (Mean Difference)</i>
mITT	<i>Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (modified Intention To Treat analysis)</i>
MRI	<i>Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (Magnetic Resonance Imaging)</i>
MZ	<i>Minister Zdrowia (Ministry of Health)</i>
N	<i>Liczba pacjentów ogółem</i>
n	<i>Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ND	<i>Nie dotyczy (Not applicable)</i>
NETSCC, HTA	<i>NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre, HTA</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>
NIHR-HSC	<i>National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre</i>
NK	<i>Naturalne komórki cytotoksyczne (Natural Killers)</i>
NNH	<i>Number Needed to Harm</i>
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
NS	<i>Nieistotny Statystycznie (Not Statistically Significant)</i>
OR	<i>Odpowiedź na leczenie ogółem (Overall Response)</i>
OS	<i>Przeżycie całkowite (Overall Survival)</i>
p	<i>Wartość p (p-value)</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBL	<i>Przewlekła białaczka limfocytowa (Chronic lymphocytic leukemia)</i>
PET	<i>Pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (Positron Emission Tomography)</i>
PFS	<i>Przeżycie wolne od progresji choroby (Progression-Free Survival)</i>



PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PML	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa ( <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i> )
PP	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol</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> )

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) rytuksymabu (MabThera®) w podaniu podskórnym (RTX s.c.) w leczeniu chorych na niezłaznicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki niezłaznicze rozlane z dużych komórek B zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego MabThera® w podaniu podskórnym, a także porównanie efektywności klinicznej RTX s.c. względem refundowanej technologii opcjonalnej - rytuksymabu (MabThera®) w podaniu dożylnym (RTX i.v.).

### Metodyka analizy

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*. Analiza spełnia również minimalne wymagania określone dla analiz klinicznych 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).

Ocenę efektywności klinicznej oparto przede wszystkim na wynikach badań RCT bezpośrednio porównujących produkt leczniczy MabThera® w podaniu podskórnym względem produktu leczniczego MabThera® w podaniu dożylnym – obecną praktyką kliniczną (badanie SABRINA oraz badanie SparkThera). Analiza profilu bezpieczeństwa rytuksymabu w podaniu podskórnym 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 oraz 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.

### Charakterystyka włączonych doniesień naukowych

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 niezłośliwego chłoniaka grudkowego, natomiast w badaniu MABCUTE brali udział pacjenci z indolentnym chłoniakiem niezłośliwym (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 klinicznych**

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.

#### **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 pierwszorzędnego punktu końcowego – minimalne stężenie leku ( $C_{trough}$ ) (współczynnik średnich geometrycznych wynosi 1,62 [ $CI_{90\%}$ : 1,36; 1,94]), jak również w odniesieniu do ekspozycji na rytuksymab przedstawionej za pomocą wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi (AUC) (współczynnik średnich geometrycznych wynosi 1,38 [ $CI_{90\%}$ : 1,24; 1,53]). 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 od rytuksymabu i.v.. Potwierdzają to również wyniki uzyskane po zakończeniu terapii indukcyjnej w odniesieniu do takich punktów końcowych jak odpowiedź na leczenie ogółem (RB=1,07 [0,93; 1,25]), odpowiedź całkowita (RB=1,55 [0,99; 2,48]), progresja choroby (RR=0,34 [0,03; 4,05]), 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 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 (RR=0,35 [0,05; 2,37]), wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR=1,05 [0,92; 1,20]), ciężkich działań niepożądanych - RR=1,05 [0,55; 2,00] (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 (RR=1,57 [1,17; 2,16]; NNH=3,78 [2,38; 10,68]) oraz reakcji związanych z podaniem leku (RR=1,55 [1,01; 2,40]; NNH=5,65 [2,95; 193,80]). 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, że 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 (RR=0,12 [0,02; 0,68]; NNT=8,17 [4,36; 28,57]).

#### **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 pierwszorzędownego punktu końcowego – minimalne stężenie leku ( $C_{trough}$ ) w terapii podtrzymującej podawanej w schemacie co 2 miesiące (współczynnik średnich geometrycznych wynosi 1,24 [ $CI_{90\%}$ : 1,02; 1,51]), jak również co 3 miesiące (współczynnik średnich geometrycznych wynosi 1,12 [ $CI_{90\%}$ : 0,86; 1,45]) 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 (współczynnik średnich geometrycznych wynosi 1,35 [ $CI_{90\%}$ : 1,23; 1,49] oraz 1,35 [ $CI_{90\%}$ : 1,23; 1,48] odpowiednio). 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 (RR=0,70 [0,29; 1,69]).

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 – RR=1,00 [0,28; 3,54] (w tym działań niepożądanych związanych z leczeniem – RR=1,00 [0,18; 5,56], jak również ciężkich działań niepożądanych – RR=1,00 [0,18; 5,56]), wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR=1,00 [0,84; 1,18]), ciężkich działań niepożądanych – RR=0,82 [0,37; 1,82] (w tym ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem) oraz poważnych działań niepożądanych (RR=1,08 [0,55; 2,12]), 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 (RR=1,95 [1,25; 3,09]; NNH=4,28 [2,66; 12,16]) oraz reakcji związanych z podaniem leku (8,00 [2,73; 24,33]; NNH=3,67 [2,57; 6,14]). 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.

### 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 nieziarniczego).

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

Miejscowe reakcje w miejscu wkłucia występowały bardzo często u pacjentów otrzymujących produkt MabThera podskórnym w badaniach SparkThera (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 ( $\geq 3$  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 podskórnym. 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  $C_{0-24h}$  i AUC na poziomie nie gorszym (*non-inferiority*) niż ten uzyskiwany w przypadku stosowania rytuksymabu w podaniu dożylnym w dawce 375 mg/m<sup>2</sup>. Pomiar stężenia leku mierzony za pomocą parametrów  $C_{120h}$  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 oboma formami podania rytuksymabu w odniesieniu do parametrów  $C_{0-24h}$  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 nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania klinicznego, opornych na chemioterapię lub w drugim lub kolejnym nawrocie po zastosowaniu chemioterapii nie powinno być zalecane, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, podawanych 1 raz w tygodniu.



# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) rytuksymabu (MabThera®) w podaniu podskórnym (RTX s.c.) względem refundowanej technologii opcjonalnej - rytuksymabu (MabThera®) w podaniu dożylnym (RTX i.v.) w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego MabThera® w podaniu podskórnym.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [10] i spełnia wymagania dotyczące analiz klinicznych zgodnie z Ustawą 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.) [26] oraz Rozporządzeniem 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) [24].

## 1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [19] jasno sprecyzowano badaną technologię terapeutyczną – rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym, stosowaną w określonej sytuacji klinicznej. Poniżej przedstawiono opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe).

### 1.2.1. Populacja

Populację docelową dla rytuksymabu w podaniu podskórnym stanowią chorzy z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym oraz pacjenci z nieziarniczym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B.

W ramach analizy wyodrębniono następujące subpopulacje pacjentów:

- wcześniej nieleczeni, dorośli pacjenci chorzy na chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania,
- wcześniej nieleczeni, dorośli pacjenci chorzy na chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące, kwalifikujący się do leczenia podtrzymującego,
- dorośli pacjenci chorzy na chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące, kwalifikujący się do leczenia podtrzymującego,
- chorzy na chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię bądź drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii,
- dorośli pacjenci chorzy na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.

### 1.2.2. Interwencja

Ocenianą interwencją jest rytuksymab, chimeryczne przeciwciało monoklonalne ludzko-mysie - MabThera® podawany podskórnym (s.c.).

Do analizy włączano badania kliniczne, w których stosowano produkt leczniczy MabThera® 1 400 mg w podaniu podskórnym zgodnie z zalecanymi schematami dawkowania dla poszczególnych wskazań do stosowania, opisanymi w ChPL MabThera® w podaniu podskórnym (rozdział 3).

### 1.2.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [19] zdecydowano, że w ramach przeglądu systematycznego produkt leczniczy MabThera® w podaniu podskórnym (RTX s.c.) zostanie porównany względem istniejącej praktyki – MabThera® w podaniu dożylnym (RTX i.v.). Jest to opcja terapeutyczna obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce (refundowana technologia opcjonalna), która najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez ocenianą technologię. Rytuksymab w podaniu dożylnym w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych jest obecnie w pełni finansowany ze środków publicznych przez płatnika publicznego (NFZ) w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków nieziarnicznych”.

#### Uzasadnienie wyboru komparatorów [19]

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) [24]. Procedurą medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych jest postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych. (Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.)

Obecną praktyką kliniczną w Polsce finansowaną ze środków publicznych w leczeniu chłoniaków nieziarniczych 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 nieziarniczych (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. W odnalezionych wytycznych postępowania i rekomendacjach nie wskazuje się na rytuksymab w podaniu podskórnym jako opcji terapeutycznej w leczeniu chorych z chłoniakiem nieziarniczym ze względu na to, iż technologia ta dopiero niedawno została zarejestrowana do stosowania.

#### 1.2.4. Punkty końcowe

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

- stężenie minimalne leku ( $C_{trough}$ ),
- pole powierzchni pod krzywą koncentracji (AUC),
- zgony, w tym zgony związane z leczeniem,
- progresja choroby,

- odpowiedź na leczenie ogółem (OR – *Overall Response*),
- całkowita odpowiedź na leczenie (CR - *Complete Response*),
- całkowita odpowiedź na leczenie niepotwierdzona (CRu - *Complete Response unconfirmed*),
- częściowa odpowiedź na leczenie (PR – *Partial Response*),
- utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności,
- utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych,
- przerwanie lub modyfikacja terapii rytuksymabem,
- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane (*serious AE*),
- poważne działania niepożądane (*severe AE*),
- działania niepożądane związane z leczeniem,
- reakcje związane z podaniem leku (ARR),
- poszczególne działania niepożądane, w tym działania niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia objawów,
- immunogenność,
- parametry farmakodynamiczne.

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. 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.

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

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

Istnieje kilka podziałów nowotworów układu krwiotwórczego i limfoidalnego. 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*). [9, 13]

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 postacie chłoniaka nieziarniczego. [22] 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*). [22]

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

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

Kod ICD-10	Opis
C83.4	Immuneblastyczny (rozlany)
C83.5	Limfoblastyczny (rozlany)
C83.6	Niezróżnicowany (rozlany)
C83.7	Guz (chłoniak) Burkitta
C83.8	Inne postacie rozlanych chłoniaków niezłaniarczych
C83.9	Rozlany chłoniak niezłaniarczy, nie określony
<b>C85</b>	<b>Inne i nieokreślone postacie chłoniaka niezłaniarczego</b>
C85.0	Mięsak limfatyczny
C85.1	Chłoniak z komórek B, nie określony
C85.7	Inne określone postacie chłoniaka niezłaniarczego
C85.9	Chłoniak niezłaniarczy, nie określony

### 2.3. Kryteria kwalifikacji oraz rozpoznanie

Ostateczne rozpoznanie NHL ustala się wyłącznie na podstawie badania histologicznego, do którego pobiera się cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. W przypadku podejrzenia NHL ocenę histologiczną należy rozszerzyć o badania immunofenotypowe, które różnicują chłoniaki ze zmianami odczynowymi oraz z nowotworami wywodzącymi się z innych tkanek. [9]

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

W celu wyboru optymalnej metody leczenia oraz umożliwienia oceny jego skuteczności rozpoznanie histopatologiczne NHL uzupełnia się m.in. oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według klasyfikacji z Ann Arbor. (Tabela 2) [9]

Tabela 2. Zaawansowanie kliniczne chłoniaków niezłaniarczych wg klasyfikacji z Ann Arbor [9]

Stopień	Charakterystyka
I	zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych
II	zajęcie $\geq 2$ grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony
III	zajęcie $\geq 2$ grup węzłów chłonnych po obu stronach przepony

Stopień	Charakterystyka
IV	zajęcie szpiku lub rozległe zajęcie narządu pozalimfatycznego
dodatkowo: 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, III E 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 immunoblasty (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 antygeny CD10, przy nieobecności CD5 i CD23. [9]

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. [9]

## 2.4. 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%). [9]

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 nieziarniczego - chłoniaka grudkowego oraz chłoniaka rozlanego. [11]

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*). [16]

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). [15] 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. [22]

## 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, 22]

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 nieziarniczego 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 niezziarniczego 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 3) [21]

W okresie 1999-2011 obserwuje się w Polsce znaczny wzrost liczby zachorowań na niezziarniczego chłoniaka grudkowego, szczególnie w grupie kobiet. Liczba zgonów z powodu niezziarniczego chłoniaka grudkowego w badanym okresie nie wzrasta (współczynniki standaryzowane dla zgonów utrzymują się na względnie stałym poziomie), najprawdopodobniej dzięki wcześniejszemu wykryciu i większej świadomości choroby oraz dzięki wprowadzeniu odpowiedniego leczenia, jakim jest immunochemioterapia. (Tabela 3)

Tabela 3. Liczba zachorowań i zgonów z powodu niezziarniczego chłoniaka grudkowego (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
<b>Liczba zachorowań</b>													
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
<b>RAZEM</b>	<b>146</b>	<b>195</b>	<b>191</b>	<b>244</b>	<b>238</b>	<b>180</b>	<b>219</b>	<b>257</b>	<b>237</b>	<b>247</b>	<b>296</b>	<b>343</b>	<b>310</b>
<b>Współczynnik standaryzowany dla zachorowań ( / 100 000)</b>													
kobiety	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	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
<b>Współczynnik surowy dla zachorowań ( / 100 000)</b>													
kobiety	0,4	0,4	0,4	0,6	0,6	0,5	0,6	0,7	0,6	0,6	0,9	0,9	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
<b>Liczba zgonów</b>													
kobiety	55	56	55	41	42	53	72	56	63	77	67	70	73
mężczyźni	88	64	87	72	65	57	74	66	74	93	76	71	59
<b>RAZEM</b>	<b>143</b>	<b>120</b>	<b>142</b>	<b>113</b>	<b>107</b>	<b>110</b>	<b>146</b>	<b>122</b>	<b>137</b>	<b>170</b>	<b>143</b>	<b>141</b>	<b>132</b>
<b>Współczynnik standaryzowany dla zgonów ( / 100 000)</b>													
kobiety	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
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
<b>Współczynnik surowy dla zgonów ( / 100 000)</b>													
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 nieziarniczego 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 nieziarniczego 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 4) [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 4) 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 5).

Tabela 4. 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
<b>Liczba zachorowań</b>													
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
<b>RAZEM</b>	<b>461</b>	<b>502</b>	<b>544</b>	<b>615</b>	<b>760</b>	<b>981</b>	<b>1097</b>	<b>1207</b>	<b>1367</b>	<b>1395</b>	<b>1432</b>	<b>1577</b>	<b>1483</b>
<b>Współczynnik standaryzowany dla zachorowań ( / 100 000)</b>													
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
<b>Współczynnik surowy dla zachorowań ( / 100 000)</b>													
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
<b>Liczba zgonów</b>													
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
<b>RAZEM</b>	<b>332</b>	<b>329</b>	<b>375</b>	<b>336</b>	<b>337</b>	<b>315</b>	<b>319</b>	<b>315</b>	<b>388</b>	<b>434</b>	<b>459</b>	<b>505</b>	<b>542</b>
<b>Współczynnik standaryzowany dla zgonów ( / 100 000)</b>													
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
<b>Współczynnik surowy dla zgonów ( / 100 000)</b>													
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 nieziarniczego), do którego, jak wskazano wcześniej, może być kwalifikowana pewna część pacjentów cierpiących na nieziarnicze 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 5) [21]

Tabela 5. Liczba zachorowań i zgonów z powodu nieziarniczego 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
<b>Liczba zachorowań</b>													
kobiety	481	479	540	506	483	469	415	423	353	361	321	301	344
mężczyźni	594	535	579	571	562	514	442	394	377	327	353	290	326
<b>RAZEM</b>	<b>1075</b>	<b>1014</b>	<b>1119</b>	<b>1077</b>	<b>1045</b>	<b>983</b>	<b>857</b>	<b>817</b>	<b>730</b>	<b>688</b>	<b>674</b>	<b>591</b>	<b>670</b>
<b>Liczba zgonów</b>													
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
<b>RAZEM</b>	<b>721</b>	<b>743</b>	<b>832</b>	<b>913</b>	<b>928</b>	<b>945</b>	<b>935</b>	<b>918</b>	<b>908</b>	<b>804</b>	<b>792</b>	<b>671</b>	<b>742</b>

Ryzyko zachorowania na chłoniaka nieziarniczego wzrasta wraz z wiekiem. Duży wzrost ryzyka zachorowania przypada na 5. i 6. dekadę życia. (Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8) [21]

Tabela 6. Liczba zachorowań z powodu nieziarniczego 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
<b>RAZEM</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>23</b>	<b>46</b>	<b>41</b>	<b>46</b>	<b>36</b>	<b>27</b>	<b>31</b>	<b>20</b>	<b>7</b>

Tabela 7. Liczba zachorowań z powodu nieziarniczego 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
<b>RAZEM</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>24</b>	<b>24</b>	<b>44</b>	<b>44</b>	<b>41</b>	<b>64</b>	<b>109</b>	<b>162</b>	<b>207</b>	<b>164</b>	<b>177</b>	<b>188</b>	<b>136</b>	<b>68</b>

Tabela 8. Liczba zachorowań z powodu niezłazniczego chłoniaka - postać inna i nieokreślona (kod C85 wg KD-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	49	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 9)

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



Tabela 9. Liczba nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka grudkowego 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	337	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 nieziarniczego 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):  $y=0,-2,7637x^2 + 142,2x + 211,08$ ;  $R^2 = 0,9658$ .

Stopień 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 niezłazniczego 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 9)

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

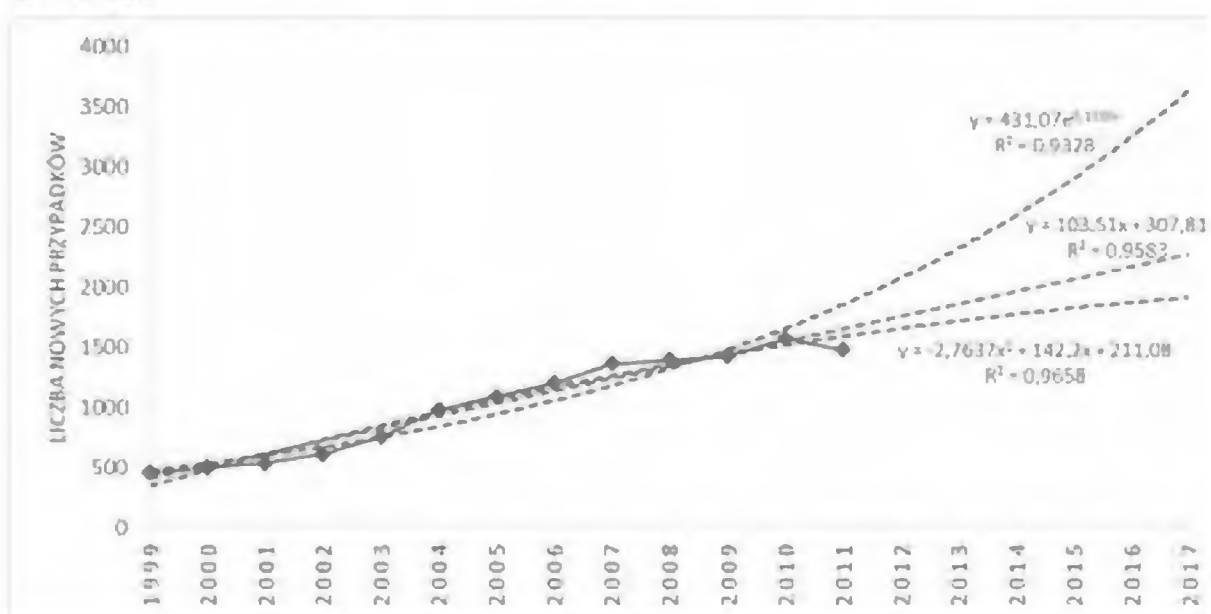


Tabela 10. Liczba nowych zachorowań na niezłazniczego chłoniaka rozlanego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na lata 2012-2016

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



Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Trend wykładowy	461	502	544	615	760	981	1097	1207	1367	1395	1432	1577	1483	2077	2323	2599	2908	3254
Średnia - trend wielomianowy i liniowy	461	502	544	615	760	981	1097	1207	1367	1395	1432	1577	1483	1709	1791	1872	1949	2023

## 2.5. Etiologia i patogeneza

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 Epstein-Barr, ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus herpes typu 8, wirus zapalenia wątroby typu C),
- immunologiczne,
- jatrogenne (zwłaszcza chemioterapia w skojarzeniu z radioterapią).

Istotną rolę odgrywa też predyspozycja genetyczna. [9]

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. [9]

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. [9]

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. [14] 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. [15, 16]

## 2.6. 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. [9]

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, nacieczeniem szpiku i krwi obwodowej oraz często z zajęciem wątroby i śledziony. Rzadko występują objawy ogólne. [9] Narządy pozalimfatyczne, takie jak przewód pokarmowy, skóra, przydatki oka, piersi, jądra, ośrodkowy układ nerwowy, rzadko są miejscem nacieku FL. Nieczęsto 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. [9]

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. [9] W piśmiennictwie są opisywane samoistne, 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 heterogenny. 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. [15]

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  $\beta_2$ -mikroglobuliny i wielkość węzłów chłonnych (>6 cm), precyzyjniej określają masę nowotworu niż aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) czy liczba zajętych okolic węzłowych we FLIPI. Indeks FLIPI2 został opracowany na podstawie danych zbieranych prospektywnie (FLIPI – na podstawie danych zbieranych retrospektywnie) oraz z uwzględnieniem wyników leczenia FL rytuksymabem (FLIPI nie obejmował badań z zastosowaniem rytuksymabu). Wysokie ryzyko FLIPI2 powinno być zatem wskazaniem do rozpoczęcia leczenia. Tabela 11 zawiera porównanie indeksów FLIPI i FLIPI2. [6]

Tabela 11. Międzynarodowe wskaźniki rokownicze chłoniaka grudkowego FLIPI oraz FLIPI2 [6, 15]

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	$\beta_2$ -mikroglobulina > górnej granicy normy
Liczba zajętych miejsc węzłowych > 4	Węzły chłonne > 6 cm
Ryzyko	
FLIPI	FLIPI2
Niskie (0-1czynników), 5-letni OS =91%, 10-letni OS =71%	Niskie (0 czynników), 5-letni OS =96%, 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. [16]

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. [9] 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 12). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność. [16] 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%. [16]

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%. [16]

Tabela 12. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI) dla chorych na DLBCL [16]

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
<b>Grupy ryzyka</b>	Liczba obciążających czynników
Malego	≤ 1
Pośrednio malego	2
Pośrednio dużego	3
Dużego	≥ 4
<b>Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chorych ≤ 60. rż.</b>	
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
<b>Grupy ryzyka</b>	Liczba obciążających czynników
Malego	≤ 1
Dużego	≥ 2

## 2.7. 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  $\geq 25\%$ . [9, 15]

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 —  $\geq 1$  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,
    - szpik kostny – nowe lub ponowne zajęcie. [16]

## 2.8. 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 [15, 16].

### 2.8.1. 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). [9]

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 13). 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 samolotne regresje chłoniaka grudkowego. [15]

Tabela 13. Wskazania do rozpoczęcia terapii u chorych na FL według GELF i BNL [15]

GELF	BNL
Masa węzłowa lub pozawęzłowa $\geq 7$ cm Zajęcie $\geq 3$ miejsc węzłowych i każde $\geq 3$ cm Splenomegalia $> 16$ 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 $\beta_2$ -mikroglobulin $\geq 3$ g/dl	Objawy ogólne lub świąd skóry Szybka uogólniona progresja chłoniaka Naciek w szpiku (hemoglobina $\leq 10$ 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, dokсорubicyna, 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 rytuksymacie i analogach puryn, takie jak R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron), R-F (rytuksymab, fludarabina), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) czy R-CCdA (rytuksymab, cyklofosfamid, 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. [15]

W przypadku leczenia podtrzymującego po uzyskaniu CR lub PR, na podstawie wyników badania PRIMA, zaleca się zastosowanie rytuksymabu w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> 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. [15]

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), radiimmunoterapię, rytuksymab w monoterapii oraz schematy chemioterapii stosowane u chorych na DLBCL w drugiej linii leczenia. Dotychczas nie wykazano przewagi któregośkolwiek rodzaju terapii, chociaż niektóre schematy leczenia mają silniejsze rekomendacje. [15]

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/m<sup>2</sup> we wlewie dożylnym co 3 miesiące przez 2 lata. Wykazano, że leczenie podtrzymujące wpływa na wydłużenie OS w porównaniu z chorymi obserwowanymi. [15]

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. [15]

## 2.8.2. 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. [16]

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. [16]

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. [16]

## 2.9. 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, 25].

### 2.9.1. 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]

### 2.9.2. 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 indeksem 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 następującą 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 następującą 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. [25]

## 2.10. Alternatywne świadczenia / komparatory / technologie opcjonalne

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

W 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 kolejnej). Rytuksymab w podaniu dożylnym wskazywany jest jako możliwa do zastosowania interwencja, zarówno w monoterapii (leczenie podtrzymujące), jak również w skojarzeniu z innymi lekami (terapia indukcyjna) na wszystkich etapach leczenia (rozdział 2.8 oraz rozdział 2.9). Ze względu na specyfikę ocenianej w niniejszej analizie interwencji (inna droga podania dostępnej już opcji terapeutycznej) jedyną opcją terapeutyczną wskazywaną w wytycznych postępowania klinicznego, która może zostać zastąpiona przez rytuksymab w podaniu podskórnym, jest rytuksymab w podaniu dożylnym.

### 2.10.2. Dostępność i stan finansowania 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 14) [18], a także proponowany zakres programu lekowego dla rytuksymabu w podaniu podskórnym (Tabela 15). Poniżej (Tabela 16, Tabela 17) przedstawiono również obecne warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających rytuksymab (MabThera i.v.). [11]

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 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie oceny leku MabThera (rituximabum) (kod EAN: 5909990418817) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na niezłaznicze 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 niezłaznicze 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 niezłaznicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii. [23]

Tabela 14. Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83)

Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
<b>„Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83)</b>		
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></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 wznova po chemioterapii lub</p> <p>2) potwierdzony histologicznie chłoniak niezłazniczy 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 wierłowa (jeżeli występują);</p> <p>6) dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze (jeżeli występuje).</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia</b></p>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>1.1 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, <b>rytuksymab</b> podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.</p> <p>1.2 U świadczeniobiorców chorych na niezłaznicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z <b>rytuksymabem</b> wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.</p> <p>1.3 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, <b>rytuksymab</b> podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu z</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) dehydrogenaza młeczanowa 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>

Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
<p>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na rytuksymab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie;</p> <p>2) toksyczność według WHO &gt;3;</p> <p>3) stan sprawności wg WHO 3-4;</p> <p>4) brak skuteczności leku po 2 cyklach stosowania;</p> <p>5) progresja lub nawrót choroby w okresie 6 miesięcy przy leczeniu rytuksymabem;</p> <p>6) niewydolność serca w IV klasie według NYHA;</p> <p>7) czynne ciężkie zakażenie;</p> <p>8) ciąża.</p>	<p>chemioterapią co 21 dni - 8 podań.</p> <p>1.4 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, <b>rytuksymab</b> podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu ze schematem CHOP co 21 dni - 8 podań.</p>	<p>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) poziom kreatyniny;</li> <li>3) poziom kwasu moczowego;</li> <li>4) poziom aktywności aminotransferaz;</li> <li>5) fosfataza alkaliczna;</li> <li>6) bilirubina;</li> <li>7) EKG (jedynie u chorych z chłoniakiem rozlanym).</li> </ol> <p>Badanie przeprowadzane po 3 lub 4 cyklu leczenia oraz po 8 cyklach (odpowiednio do ilości cykli w zastosowanym schemacie leczenia):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) TK lub rezonans magnetyczny zmiany mierzalnej;</li> <li>2) EKG.</li> </ol>



Tabela 15. Program lekowy „Rytuksymab s.c. w leczeniu chorych na chłoniaki niezłaznicze” (ICD 10: C.82, C.83) – proponowany zakres nowego programu lekowego

Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
<b>„Rytuksymab s.c. w leczeniu chorych na chłoniaki niezłaznicze” (ICD 10: C.82, C.83)</b>		
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) potwierdzony histologicznie chłoniak grudkowy w III lub IV stopniu (wg klasyfikacji Ann Arbor) zaawansowania – w skojarzeniu z chemioterapią lub</p> <p>2) leczenie podtrzymujące chorych na chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące lub</p> <p>3) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B;</p> <p>4) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>5) stan sprawności według WHO 0 - 3.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na rytuksymab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie;</p> <p>2) stan sprawności wg WHO - 4;</p> <p>3) progresja lub nawrót choroby w trakcie leczenia lub do 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem;</p> <p>4) czynne ciężkie zakażenie, w tym czynne wirusowe zapalenie wątroby typu B;</p> <p>5) ciąża.</p>	<p>1.1 U chorych na chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, rytuksymab podawany jest w pierwszym cyklu w postaci wlewu dożylnego w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, a następnie w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg/cykl podawanej w skojarzeniu z chemioterapią do 8 podań.</p> <p>1.2 U chorych na chłoniaki grudkowe wcześniej nieleczonych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące wynosi 1400 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych raz na 2 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.</p> <p>1.3 U chorych na chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące wynosi 1400 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych raz na 3 miesiące do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.</p> <p>1.4 U chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, rytuksymab podawany jest w pierwszym cyklu w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego, a następnie w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w stałej dawce 1400 mg w skojarzeniu z chemioterapią do 8 podań.</p>	<p><b>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.</b></p> <p><b>1. Badania przed włączeniem leczenia</b></p> <p>1) Badania dodatkowe niezbędne do ustalenia rozpoznania histopatologicznego podtypu chłoniaka, w tym badania immunohistochemiczne oraz stopień zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Ann Arbor;</p> <p>2) Badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb;</p> <p>3) morfologia krwi z rozmazem.</p> <p><b>2. Monitorowanie skuteczności leczenia:</b></p> <p>Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) stężenie kreatyniny;</p> <p>3) stężenie kwasu moczowego;</p> <p>4) aktywność aminotransferaz;</p> <p>5) stężenie bilirubiny całkowitej;</p> <p>Badania dodatkowe wykonywane po 3 lub 4 cyklu leczenia oraz po jego zakończeniu, pozwalające na ocenę odpowiedzi wg kryteriów zaproponowanych przez ESMO (<i>Annals of Oncology</i> 22 supplement 6: vi59–vi63, 2011)</p>

Tabela 16. Warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających rytuksymab [18]

B. Lechi dostępne w ramach programu lekowego												
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedni/kw kodowi EAN	Termin ważności w czasie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Pozom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. a 10 ml	5909990418817	2012-07-01	2 lata	3015,0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	B.33. [Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*]; B.12. [Leczenie chłoniaków złośliwych*]	bezpłatnie	0
		1 fiol. a 50 ml	5909990418824				6112,52	6418,15	6418,15		0	
C. Lechi stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeciwwskazań oraz we wskazanym określonym stężeniu Mielczarym												
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiedni/kw kodowi EAN	Termin ważności w czasie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Opiszenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Pozom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
							2445,01	2567,26	2567,26			
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. a 10 ml	5909990418817	2012-07-01	2 lata	3015,0, Rituximabum	6112,52	6418,15	6418,15	C.51. (Tabela 17)	bezpłatnie	0
		1 fiol. a 50 ml	5909990418824				6112,52	6418,15	6418,15		0	

Tabela 17. Rozpoznanie według ICD-10, w których rytuksymab jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.51 do Obwieszczenia MZ) [18]

Lp.	Nazwa substancji czynnej	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
1.	Rituximabum	C84	Obwodowy i skórnny chłoniak z komórek T
2.		C84.0	Złarniak grzybiasty
3.		C84.1	Choroba Sezary'ego
4.		C84.2	Chłoniak strefy T
5.		C84.3	Chłoniak limfoepitelloidalny
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	Złśliwe 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 złśliwe choroby immunoproliferacyjne
19.		C88.9	Złśliwe 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 włochatokomórkowa (hairy-cell)
26.		C91.5	Białaczka dorosłych z komórek T
27.		C91.7	Inna białaczka limfatyczna
28.		C91.9	Białaczka limfatyczna, nieokreślona

### 3. 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, jedynej technologii opcjonalnej, w tym refundowanej technologii opcjonalnej, która stanowi obecną praktykę kliniczną w ocenianych wskazaniach i zostanie najprawdopodobniej zastąpiona przez ocenianą interwencję, opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 18. Zestawienie dotyczące charakterystyki produktu leczniczego MabThera® s.c. oraz MabThera Lv. [3]

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

Cechy	MabThera® (rytuksymab) s.c.	MabThera® (rytuksymab) i.v.
<p><b>Dawkowanie i sposób podawania</b></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 difenhidraminy).</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><b>Dawkowanie</b></p> <p>Zalecana stała dawka produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnym 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 podskórną 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><b>Nieziarnicze chłoniaki grudkowe</b></p> <p><u>Terapia skojarzona</u></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/m<sup>2</sup> 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><u>Dawkowanie w leczeniu NHL:</u></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><b>Nieziarnicze chłoniaki grudkowe</b></p> <p><u>Terapia skojarzona:</u></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/m<sup>2</sup> 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><i>Chorzy wcześniej nieleczeni na niezarłaczne chłoniaki grudkowe</i></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/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <p><i>Chorzy na niezarłaczne chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie</i></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/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <p><u>Monoterapia:</u></p> <p><i>Chorzy na niezarłaczne chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na</i></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><b>Leczenie podtrzymujące</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy wcześniej nieleczeni na niezłaznicze chłoniaki grudkowe</li> </ul> <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 (rozpoczynając 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"> <li>• Chorzy na niezłaznicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie</li> </ul> <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 (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <p><b>Chłoniaki niezłaznicze rozlane z dużych komórek B</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/m<sup>2</sup> 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><b>Indywidualne dawki podczas leczenia</b></p> <p>Nie zaleca się redukcji dawki produktu MabThera. W przypadku gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy stosować standardowe redukcje dawki dla chemioterapeuty czynniki produktowi leczniczym.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p><b>Iniekcje podskórne:</b></p>	<p><b>Leczenie</b></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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylnej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie.</p> <p><b>Chłoniaki niezłaznicze rozlane z dużych komórek B</b></p> <p>Produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu MabThera w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków 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><b>Pierwsze podanie</b></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><b>Kolejne podania</b></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><b>Podawanie wlewu dożylnego:</b></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 wlewu.</p>	<p>produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.</p>
<p><b>Specjalna grupa pacjentów</b></p>	<p><b>Dzieci i młodzież</b></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 &gt;65 lat).</p>	<p><b>Dzieci i młodzież</b></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 &gt;65 lat).</p>
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, hialuronidazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>Czynne, ciężkie zakażenia;</li> <li>Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.</li> </ul>	<p>Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chorych na NHL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka mysie,</li> <li>Czynne, ciężkie zakażenia,</li> <li>Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.</li> </ul>
<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p>	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> przeciwciała monoklonalne kod ATC: L01XC02</p>	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> przeciwciała monoklonalne kod ATC: L01XC02</p>



Cechy	MabThera® (rytuksymab) s.c.	MabThera® (rytuksymab) i.v.
<p><b>Przebiegiem działania</b></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 &gt;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 cytotoxiczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoxiczność 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, występująca na limfocytach pre-B I na dojrzalych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w &gt; 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 cytotoxiczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoxiczność 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 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 na dzień 1 maja 2014 r., produkt</p>

Cechna	MabThera® (rytuksymab) s.c.	MabThera® (rytuksymab) kv.
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, przychylając 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. [23]</p>

## 4. Metodyka analizy klinicznej

### 4.1. Etapy analizy klinicznej

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

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

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

### 4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych

#### Kryteria włączenia:

#### **Populacja:**

Populację docelową dla rytuksymabu w podaniu podskórnym stanowią chorzy z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym oraz pacjenci z nieziarniczym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, zgodnie ze wskazaniami do stosowania określonymi w ChPL produktu MabThera® s.c..

W ramach analizy klinicznej wyodrębniono następujące subpopulacje pacjentów:

- wcześniej nieleczeni, dorośli pacjenci chorzy na chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania,
- wcześniej nieleczeni, dorośli pacjenci chorzy na chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące, kwalifikujący się do leczenia podtrzymującego,
- dorośli pacjenci chorzy na chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukujące, kwalifikujący się do leczenia podtrzymującego,
- chorzy na chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię bądź drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii,
- dorośli pacjenci chorzy na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.

W ramach analizy przedstawiono również wyniki w podgrupach pacjentów różniących się powierzchnią ciała, płcią oraz schematem stosowanej terapii.

#### **Interwencja:**

- rytuksymab (MabThera®) 1 400 mg w podaniu podskórnym (RTX s.c.)

Do analizy włączano badania kliniczne, w których stosowano produkt leczniczy MabThera® 1 400 mg w podaniu podskórnym zgodnie z zalecanymi schematami dawkowania dla poszczególnych wskazań do stosowania, opisanymi w ChPL MabThera® w podaniu podskórnym (rozdział 3).

#### **Komparatory:**

- rytuksymab (MabThera®) w podaniu dożylnym (RTX i.v.) stosowany w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała

Wyboru komparatora do analizy dokonano w ramach analizy problemu decyzyjnego [19].

#### **Metodyka doniesień naukowych:**

- randomizowane badania kliniczne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa) oraz inne badania kliniczne, w tym badania bez grupy kontrolnej (poszerzona ocena bezpieczeństwa)
- raporty HTA i przeglądy systematyczne spełniające kryteria systematyczności opisane przez Cook 1997 [4] oraz inne opracowania wtórne (przeglądy niesystematyczne i prace poglądowe dotyczące ocenianej interwencji) w przypadku braku przeglądów systematycznych.

W analizie zostały uwzględnione zarówno prace opublikowane w postaci pełnego tekstu, jak również badania kliniczne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego. Uwzględniono także materiały, które otrzymano od zleceniodawcy analizy.

Do analizy włączane były wszystkie badania kliniczne bez względu na poziom wiarygodności i jakości oceniany za pomocą odpowiednich skal (skala Jadad dla badań RCT).

Wyszukiwanie badań dotyczyło publikacji w językach angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

#### **Punkty końcowe:**

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

- stężenie minimalne leku ( $C_{\text{trough}}$ ),
- pole powierzchni pod krzywą koncentracji (AUC),
- zgony, w tym zgony związane z leczeniem,
- progresja choroby,
- odpowiedź na leczenie ogółem (OR – *Overall Response*),
- całkowita odpowiedź na leczenie (CR - *Complete Response*),
- całkowita odpowiedź na leczenie niepotwierdzona (CRu - *Complete Response unconfirmed*),
- częściowa odpowiedź na leczenie (PR – *Partial Response*),
- utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności,
- utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych,
- przerwanie lub modyfikacja terapii rytuksymabem,
- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane (*serious AE*),
- poważne działania niepożądane (*severe AE*),
- działania niepożądane związane z leczeniem,
- reakcje związane z podaniem leku (ARR),
- poszczególne AE, w tym działania niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia objawów,
- immunogenność,
- parametry farmakodynamiczne.

#### **Kryteria wykluczenia:**

W analizie nie uwzględniano prac dotyczących oceny efektywności klinicznej rytuksymabu w podaniu podskórnym, który był podawany w innej dawce niż ta określona w ChPL MabThera<sup>®</sup> s.c. (1 400 mg na jedno podanie).

### 4.3. Źródła danych

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

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- The Cochrane Library,
- baza MEDLINE (przeszukanie przez PubMed),
- baza EMBASE (Elsevier Science BV),
- strony agencji HTA, w tym wybrane instytucje zrzeszone w INAHTA oraz pozostałe bazy i organizacje:
  - baza *Trip Database*,
  - *National Guideline Clearinghouse (NGC)*,
  - *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*,
  - *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
  - *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
  - *NETSCC, HTA - NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NETSCC, HTA)*,
  - *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
  - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*,
  - *Scottish Medicines Consortium (SMC); NHS Scotland*,
  - *National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre (NIHR-HSC)*,
  - *Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)*,
  - *Haute Autorite de Sante (HAS)*,
  - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC); Australian Government – Department of Health and Ageing*,
- strony rejestrów badań klinicznych:
  - rejestr badań klinicznych - *ClinicalTrials.gov*,

- rejestr badań RCT - ISRCTN Register (*International Standard Randomised Controlled Trial Number Register*),
- strony towarzystw naukowych właściwych dla typu ocenianego świadczenia:
  - *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*,
  - *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*,
  - *European Society for Medical Oncology (ESMO)*,
  - *American Cancer Society (ACS)*,
  - *American Society of Hematology (ASH)*,
  - *The Leukemia & Lymphoma Society (LLS)*,
  - *Lymphoma Association*,
  - *Lymphoma Research Foundation (LRF)*,
  - *Lymphoma Coalition (LC)*,
  - *Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO)*,
  - *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)*,
  - *Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT)*,
- strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych:
  - *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)*,
  - *Europejska Agencja Leków – European Medicines Agency (EMA)*,
  - *agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – Food and Drug Administration (FDA)*.

By odnaleźć wszystkie doniesienia naukowe, spełniające kryteria włączenia do analizy, wykorzystano również odniesienia bibliograficzne zawarte w odnalezionych publikacjach, a także przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi i korzystano z materiałów dostarczonych przez zleceniodawcę analizy.

W analizie klinicznej przy wyszukiwaniu uwzględniono zarówno badania, których wyniki zostały opublikowane (pełne teksty oraz doniesienia konferencyjne), jak również prace, których wyników nie opublikowano do tej pory (badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań – rozdział 17.4;

materiały uzyskane od zleceniodawcy analizy), dzięki temu zmniejszono ryzyko nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu ze względu na błąd publikacji.

#### 4.4. Strategia wyszukiwania

W ramach prac nad analizą opracowano strategię wyszukiwania odpowiednią do zdefiniowanego problemu klinicznego. Dla poszczególnych baz informacji medycznej starano się zastosować strategię wyszukiwania o możliwie najwyższej czułości. W żadnej z przeszukanych baz nie zawężano przeszukania do wybranych komparatorów. Wyszukiwania danych nie zawężano również odnośnie punktów końcowych ani metodyki prac, a zawężenie w odniesieniu do populacji zastosowano wyłącznie w bazie *Trials Database* oraz rejestrze *ClinicalTrials.gov* ze względu na stosunkowo dużą liczbę pozycji bibliograficznych uzyskaną po zastosowaniu strategii wyszukiwania z użyciem wyłącznie słów kluczowych odnoszących się do interwencji. Użyte w strategiach wyszukiwania słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Strategie wyszukiwania zastosowane w 3 najważniejszych bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) nie różnią się czułością wyszukiwania (zastosowano te same słowa kluczowe we wszystkich bazach).

Wyszukiwanie badań dotyczyło publikacji w językach angielskim, polskim, niemieckim i francuskim. Przy wyszukiwaniu nie stosowano żadnych filtrów, a wyszukiwaniem objęty został przedział czasowy do dnia przeprowadzenia wyszukania.

Pierwsze przeszukanie 3 najważniejszych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) przeprowadzono 16 grudnia 2013 roku, natomiast przeszukanie innych źródeł informacji medycznej przeprowadzono 27 stycznia 2014 roku. Wyniki przeszukiwania poszczególnych źródeł informacji medycznej wraz ze szczegółową strategią uwzględniającą użyte operatory logiki Boole'a, słowa kluczowe i deskryptory oraz dzień, w którym przeprowadzono wyszukanie, przedstawiono w aneksie (rozdział 17.1).

Kolejne przeszukanie wszystkich źródeł informacji medycznej z wykorzystaniem tych samych strategii wyszukiwania przeprowadzono 21 marca 2014 r. w celu aktualizacji wyników wyszukiwania (wyniki ponownego przeszukania baz informacji medycznej również przedstawiono w rozdziale 17.1).

Tabela 19. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar	Słowa kluczowe / deskryptory
Interwencja	<i>rituximab, mabthera, "CD20 antibody", anti-CD20, rituksymab, rituximabum, rituximabi, IDEC-102, IDEC-C2B8, rituxan, rituxin, rytuksymab</i> <i>subcutaneous, SC, SQ, "sub-cu", "sub-Q", s.c., subcut, subcutaneously, subcut*</i>



Obszar	Słowa kluczowe i deskrytory
Populacja	<p style="text-align: center;"><i>lymphoma</i></p> <p>Zawężenie wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących populacji zastosowano wyłącznie w bazie <i>Tripl Database</i> oraz rejestrze <i>ClinicalTrials.gov</i></p>

#### 4.5. Selekcja informacji

Proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych pod względem ich przydatności do analizy (spełnianie przyjętych kryteriów) przeprowadzono etapowo. Na początku dokonano selekcji na podstawie abstraktów i tytułów (włączano wszystkie prace uznane za spełniające kryteria włączenia przez co najmniej jednego analityka), a następnie na podstawie pełnych tekstów publikacji (włączano prace uznane za przydatne przez dwóch analityków; w przypadku braku zgodności, decyzja była podejmowana w drodze konsensusu). Selekcja badań dokonywana była na podstawie przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriów włączenia i wyłączenia (rozdział 4.2).

Na wszystkich etapach selekcja badań klinicznych była wykonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących niezależnie (██████████). W ramach analizy oceniono stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji (██████████).

#### 4.6. Ocena jakości informacji

Zgodnie z Wytycznymi AOTM odnalezione badania randomizowane oceniono w skali Jadad. Wynik uzyskany w tej skali mieści się w granicach od 0 do 5 punktów (Im wyższy wynik, tym wyższa wiarygodność badania). Kwestionariusz oceny zawiera trzy podstawowe pytania:

- Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?
- Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?
- Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?

Za każdą odpowiedź „tak” należy przyznać 1 punkt, natomiast za każdą odpowiedź „nie” – 0 punktów. Dodatkowo należy doliczyć 1 punkt, jeśli opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa. W przypadku, w którym opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa, a także w sytuacji, gdy opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa, należy odjąć 1 punkt. [12]

Charakterystykę prac uwzględnionych w analizie klinicznej wraz z krytyczną oceną (*critical appraisal*) wykonano w oparciu o klasyfikację doniesień naukowych odnoszących się do terapii i określono rodzaj badań zgodnie z tą klasyfikacją.

Formularz oceny badań klinicznych, w którym wykorzystano opisane powyżej narzędzie oceny badań klinicznych zamieszczono w aneksie (rozdział 17.6), natomiast ocenę wiarygodności badań klinicznych w rozdziale 7. Odnalezione badania kliniczne zostały ocenione niezależnie przez dwóch analityków biorących udział w pracach nad analizą kliniczną (■■■■). Poprawność oceny badań klinicznych została oceniona dodatkowo przez trzeciego analityka (■■■■).

#### 4.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z poszczególnych doniesień naukowych włączonych do analizy została dokonana przez dwóch analityków (■■■■) przy wykorzystaniu opracowanych wcześniej formularzy (wzory formularzy wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z opracowań przedstawiono w rozdziale 17.6), natomiast jej poprawność (zgodność z danymi źródłowymi) została oceniona przez innego analityka (■■■■).

#### 4.8. Analiza statystyczna

W ramach analizy odnaleziono tylko jedno RCT dotyczące rytuksymabu s.c. w terapii indukcyjnej oraz jedno RCT dotyczące rytuksymabu s.c. w terapii podtrzymującej, dlatego przeprowadzenie kumulacji ilościowej wyników (metaanaliza) było niemożliwe.

W odniesieniu do wyników badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych obliczono parametry względne (RR – ryzyko względne dla negatywnych punktów końcowych; RB – korzyść względna dla pozytywnych punktów końcowych) i parametry bezwzględne (RD – bezwzględna różnica ryzyka; NNT – *Number Needed to Treat*; NNH – *Number Needed to Harm*) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Szczegółowe wyniki wraz z obliczonymi parametrami względnymi i bezwzględnymi zestawiono w odniesieniu do danego dychotomicznego punktu końcowego w formie tabelarycznej. Dla punktów końcowych ciągłych ( $C_{trakt}$ , AUC) w badaniach przedstawiono wartości średnich geometrycznych oraz wartości współczynników średnich geometrycznych wraz z 90% przedziałami ufności, a także wartości średnich arytmetycznych wraz z wartością SD (na podstawie tych wyników obliczono wartość średniej różnicy pomiędzy grupami – MD wraz z 95% przedziałem ufności). Wyniki prac w odniesieniu do danego ciągłego punktu końcowego zestawiono również w formie tabelarycznej.

W analizie przedstawiono wszystkie wyniki prezentowane w odnalezionych doniesieniach naukowych, niezależnie od formy ich prezentacji.

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

## 5. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

Wyszukiwanie doniesień naukowych w bazach danych przeprowadzono 16 grudnia 2013 roku (Medline, Embase oraz The Cochrane Library) oraz 27 stycznia 2014 roku (pozostałe źródła informacji medycznej). W wyniku przeszukiwania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3, zarówno najważniejszych baz informacji medycznej, jak również rejestrów badań klinicznych i stron wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, a także towarzystw naukowych właściwych dla typu ocenianego świadczenia odnaleziono łącznie 5 885 doniesień naukowych (w tym powtarzające się tytuły). Wyniki przeszukania baz informacji medycznej przedstawiono w rozdziale 17.1.

Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy 43 doniesienia naukowe. Publikacje te zweryfikowano pod kątem spełniania kryteriów włączenia bądź kryteriów wykluczenia na podstawie pełnych tekstów. Nie odnaleziono dodatkowych prac z przeglądu odniesień bibliograficznych zawartych we wstępnie włączonych publikacjach.

21 marca 2014 roku ponownie przeszukano bazy informacji medycznej z zastosowaniem tych samych strategii wyszukiwania w celu aktualizacji analizy, odnajdując 3 dodatkowe doniesienia naukowe (wyniki ponownego przeszukania baz informacji medycznej również przedstawiono w rozdziale 17.1).

Łącznie, spośród 46 prac, 36 doniesień naukowych włączono do analizy:

- 3 randomizowane badania kliniczne opisane w 6 doniesieniach naukowych,
- 2 opracowania wtórne dotyczące oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa rytuksymabu w podaniu podskórnym w leczeniu pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi,
- 20 komunikatów lub ważnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera<sup>®</sup>,
- 8 badań klinicznych w toku odnalezionych w rejestrach badań klinicznych (w tym rekordy badań klinicznych uwzględnionych w analizie – SparkThera, SABRINA oraz MABCUTE),

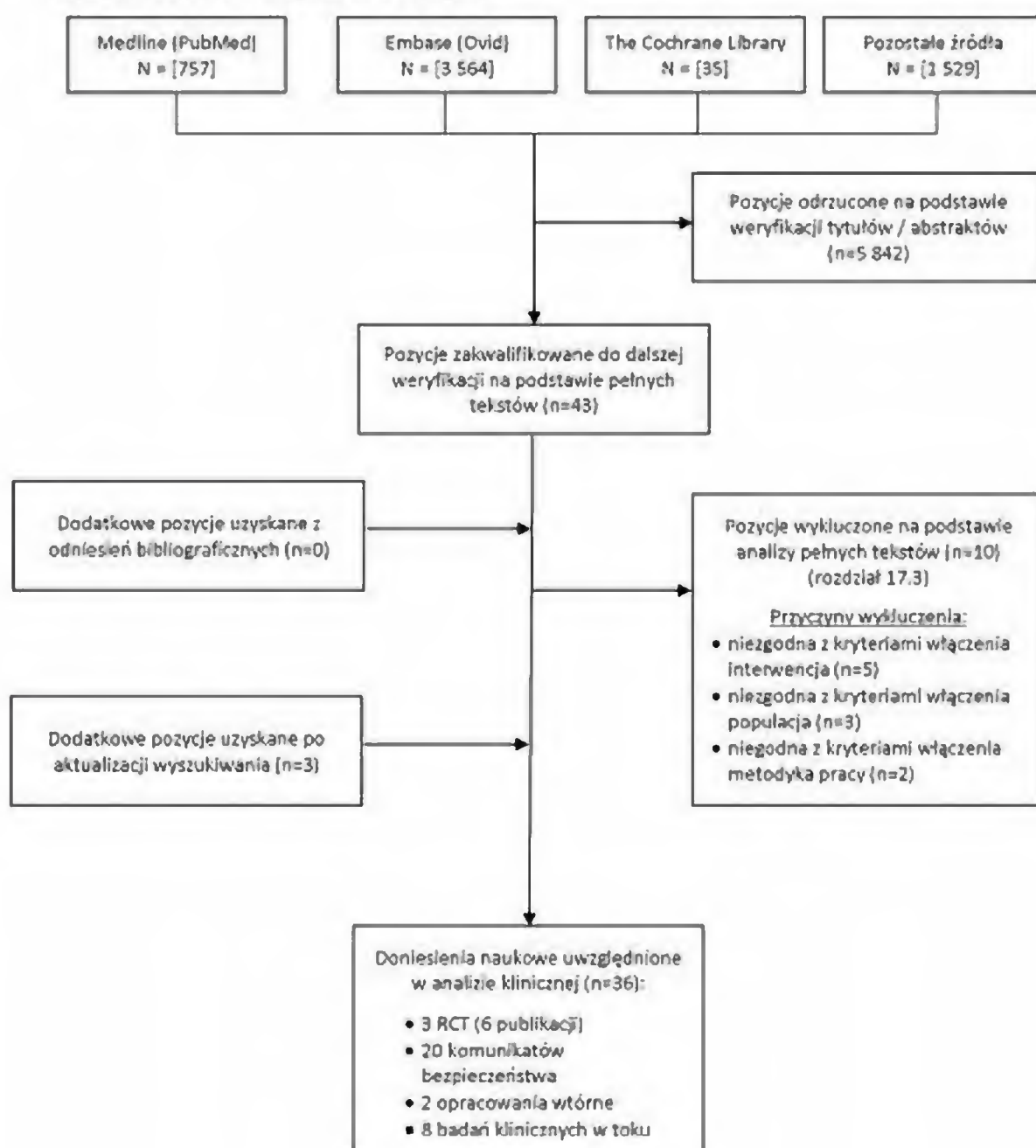
natomiast 10 doniesień naukowych wykluczono z analizy.

Rysunek poniżej (Rysunek 3) przedstawia proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych wraz z najważniejszymi przyczynami wykluczenia prac na etapie weryfikacji pełnych tekstów. W rozdziale 17.3 przedstawiono natomiast szczegółowo przyczyny wykluczenia wszystkich 10 doniesień naukowych wykluczonych z analizy na etapie weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Najczęstszą przyczyną wykluczenia prac była niezgodność z kryteriami włączenia do analizy

w odniesieniu do interwencji (np. rytuksymab w podaniu doustnym, dawka rytuksymabu w podaniu podskórnym inna niż określona w ChPL produktu leczniczego MabThera®).

Odnotowano całkowitą zgodność między analitykami (██████) dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Wynikać to może z tego, iż przy włączaniu badań klinicznych do analizy nie stosowano zawężeń w stosunku do jakości oraz rodzaju badań klinicznych ani okresu obserwacji czy też punktów końcowych, a kryteria włączenia odnoszące się do populacji oraz interwencji i komparatora były ściśle określone i zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego MabThera®.

Rysunek 3. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)



## 6. Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych

W ramach systematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego dotyczącego ocenianego problemu zdrowotnego i interwencji. W analizie, zgodnie z kryteriami włączenia opisanymi w rozdziale 4.2, uwzględniono zatem prace niespełniające wszystkich kryteriów systematyczności. Odnaleziono dwa niesystematyczne opracowania wtórne dotyczące rytuksymabu w podaniu podskórnym u pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym - Shpilberg 2013 [53] oraz Bittner 2012 [54].

Odnalezione opracowania opublikowano stosunkowo niedawno i należy je uznać za aktualne, chociaż w pracach nie podano daty i zakresu czasowego wyszukiwania danych w źródłach informacji medycznej. Należy pamiętać, że w okresie najbliższych 5 lat planowane jest zakończenie kilku badań klinicznych oceniających rytuksymab podawany podskórnie chorym z chłoniakiem nieziarnicznym (rozdział 17.4). Do tej pory w postaci pełnego tekstu opublikowano wyłącznie wyniki randomizowanego badania SABRINA. Dodatkowo wyniki badań klinicznych dotyczące efektywności klinicznej rytuksymabu w podaniu podskórnym u pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym były prezentowane w formie kilku doniesień konferencyjnych (rozdział 5).

W pracy Shpilberg 2013 uwzględniono 3 randomizowane badania kliniczne dla rytuksymabu w podaniu podskórnym, których wyniki zostały opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych (2 badania dotyczyły chorych z chłoniakiem grudkowym, natomiast jedno badanie dotyczyło pacjentów z PBL), natomiast w pracy Bittner 2012 omówiono m.in. wyniki jednego badania RCT dotyczącego rytuksymabu w podaniu podskórnym u chorych z chłoniakiem grudkowym. Zakres odnalezionych opracowań był szerszy od zakresu niniejszej analizy, w której populacja docelowa jest zawężona do pacjentów z nieziarnicznym chłoniakiem grudkowym oraz pacjentów z nieziarnicznym chłoniakiem rozlanym. Celem odnalezionych opracowań wtórnych była natomiast ocena rytuksymabu oraz innych przeciwciał monoklonalnych (w tym trastuzumabu) podawanych podskórnie i stosowanych w onkologii (bez ograniczeń do wybranych nowotworów). Poniżej w tabeli zestawiono wyniki odnalezionych opracowań wtórnych tylko w odniesieniu do efektywności klinicznej rytuksymabu podawanego podskórnie u pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym.

Pomimo zbliżonej daty publikacji, odnalezione opracowania różniły się liczbą badań uwzględnionych w analizie, co wynika z faktu, że większość doniesień naukowych dla rytuksymabu w podaniu podskórnym opublikowano w ostatnim czasie (w pracy Shpilberg 2013 uwzględniono więcej doniesień naukowych niż w pracy Bittner 2012). Należy dodatkowo zauważyć, że z uwagi na brak informacji o systematyczności wyszukiwania w odnalezionych pracach, w tym brak określonych kryteriów włączenia i wykluczania badań do analizy, autorzy mieli dowolność w tym zakresie.

Wnioski przedstawione przez autorów odnalezionych opracowań wtórnych odnoszące się do efektywności klinicznej rytuksymabu w podaniu podskórnym stosowanego w leczeniu pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym są spójne, w tym również z wynikami niniejszej analizy. Opierają się przede wszystkim na wynikach tych samych badań RCT, które zostały uwzględnione w niniejszej ocenie, w szczególności zaś na wynikach badania SABRINA. Należy zaznaczyć, iż niniejsza analiza stanowi obecnie najpełniejszą oraz najbardziej aktualną ocenę efektywności klinicznej rytuksymabu w podaniu podskórnym u chorych z chłoniakiem nieziarniczym (w pracy uwzględniono wyniki badania SABRINA opublikowane w postaci pełnego tekstu w 2014 roku).

W odniesieniu do populacji docelowej niniejszego opracowania, w odnalezionych opracowaniach autorzy konkludują, że rytuksymab podawany podskórnie może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną u pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym. Terapia rytuksymabem w podaniu podskórnym pozwala uzyskać wysoki odsetek odpowiedzi ogółem, który wynosi 90,5%. Biorąc pod uwagę krótszy czas podania leku, porównywalny profil bezpieczeństwa i skuteczności oraz brak konieczności posiadania urządzeń dedykowanych do przeprowadzania wlewów dożylnych, administracja podskórna rytuksymabu względem administracji dożylnej tego leku może być wygodniejszą formą terapii, jak również może wpływać na poprawę jakości życia pacjentów oraz może zapewnić oszczędności dla systemu ochrony zdrowotnej. (Tabela 20)

Tabela 20. Zestawienie odnalezionych opracowań wtórnych

Shpilberg 2013 [53]	Bittner 2012 [54]
<b>Cel pracy</b>	
Ocena ostatnich postępów technologicznych, które mogą sprawić, że podskórna administracja przeciwciał monoklonalnych (rytuksymab oraz trastuzumab) jest możliwa i bardziej korzystna niż podanie dożylne tych leków w onkologii. Przegląd badań przedklinicznych oraz klinicznych dla rytuksymabu i trastuzumabu w podaniu podskórnym stosowanych w onkologii.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa podskórnego podania przeciwciał monoklonalnych w terapii pacjentów onkologicznych oraz wpływu tego rodzaju podania leków na inne czynniki takie jak: udogodnienia w terapii i zmniejszenie zużycia zasobów w systemie ochrony zdrowia.
<b>Typ pracy zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zawartą w wytycznych AOTM</b>	
V	V
<b>Przeszukane źródła informacji medycznej oraz data wyszukiwania</b>	
Brak informacji	Brak informacji
<b>Ocena jakości dowodów naukowych</b>	
W pracy nie oceniono jakości zebranych dowodów naukowych.	W pracy nie oceniono jakości zebranych dowodów naukowych.
<b>Synteza wyników</b>	
Jakościowa	Jakościowa
<b>Kryteria kwalifikacji badań do przeglądu</b>	

Shpilberg 2013 [53]	Bittner 2012 [54]
Kryteria włączenia/wykluczenia: nie przedstawiono	Kryteria włączenia/wykluczenia: nie przedstawiono
<b>Włączone badania kliniczne</b>	
dla rytuksymabu - 3 badania RCT (BP22333, BO22334, BO25341).	dla rytuksymabu - 1 badanie RCT (BP22333).
<b>Porównywane interwencje</b>	
dla rytuksymabu – RTX s.c. vs RTX i.v.	dla rytuksymabu - RTX s.c. vs RTX i.v.
<b>Populacja</b>	
<p>Wśród badań klinicznych dotyczących rytuksymabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z FL (wcześniej leczeni lub nieleczeni) po uzyskaniu remisji po terapii indukcyjnej zawierającej RTX – leczenie podtrzymujące RTX (BO22333; I etap; Salar 2010) (124 pacjentów),</li> <li>pacjenci z FL (wcześniej leczeni lub nieleczeni) – terapia podtrzymująca RTX (BO22333; II etap; Salar 2012) (154 pacjentów),</li> <li>pacjenci z FL wcześniej nieleczeni - terapia indukcyjna zawierająca RTX, a następnie terapia podtrzymująca RTX (BO22334; SABRINA; Davies 2012) (127 pacjentów),</li> <li>pacjenci z PBL nieleczeni wcześniej – terapia indukcyjna zawierająca RTX (BO25341; Assouline 2012) (200 pacjentów).</li> </ul>	<p>Wśród badań klinicznych dotyczących rytuksymabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z FL (wcześniej leczeni lub nieleczeni) po uzyskaniu remisji po terapii indukcyjnej zawierającej RTX – leczenie podtrzymujące RTX (BO22333; I etap; Salar 2010) (124 pacjentów),</li> </ul>
<b>Łączna liczebność próby</b>	
605 pacjentów, w tym 405 chorych z FL i 200 chorych z PBL	124 pacjentów z FL
<b>Wyniki dotyczące efektywności klinicznej</b>	
<p>Skuteczność rytuksymabu w podaniu podskórnym oceniono dotychczas w jednym badaniu u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych (SABRINA). Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie ogółem był wyższy u pacjentów leczonych chemioterapią w skojarzeniu z RTX w formie podskórnej w porównaniu do tych leczonych postacią dożylną (90,5% vs 84,4%). W odniesieniu do odpowiedzi całkowitej oraz całkowitej niepotwierdzonej również wyższe odsetki odnotowano w grupie leczonej rytuksymabem w podaniu podskórnym względem podania dożylnego (46,0% vs 29,7%).</p> <p>Bezpieczeństwo i profil farmakokinetyczny rytuksymabu podawanego podskórnym oceniano w 3 RCT. Generalnie profil bezpieczeństwa rytuksymabu w formie dożylny i podskórny był zbliżony. Wykazano, iż częstość występowania działań niepożądanych oraz ich nasilenie było porównywalne w obu grupach.</p> <p>U pacjentów leczonych rytuksymabem podskórnym częściej występowały reakcje związane z podaniem leku takie jak wysypka czy rumień w miejscu podania. Inne AE towarzyszące podaniu podskórnemu rytuksymabu to infekcje i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W jednym z badań (pacjenci z PBL) stwierdzono mniejszy odsetek pacjentów z AE w stopniu 3 lub 4 w grupie leczonych RTX i.v. w porównaniu z terapią podskórną rytuksymabem (29,1% vs 18,2%).</p>	<p>Wykazano, iż rytuksymab w dawce pomiędzy 375 a 800 mg/m<sup>2</sup> podawany podskórnym u pacjentów z chłoniakiem grudekowym jest generalnie dobrze tolerowany. Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych lub ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem. Łącznie u 46 pacjentów (39%) odnotowano 95 działań niepożądanych. Do najczęściej raportowanych AE należały zdarzenia związane z podaniem leku takie jak: wysypka, rumień i łagodny dyskomfort. Odnotowywane AE związane z podaniem leku były odwracalne, w większości o łagodnym nasileniu i tylko 1 zdarzenie wymagało leczenia (metoklopramid w leczeniu nudności).</p> <p>Ogólnie, profil bezpieczeństwa leku u pacjentów leczonych rytuksymabem dożylnym i podskórnym był zbliżony. Poza miejscowymi AE związanymi z podaniem leku, najczęstszej odnotowywano zaburzenia żołądkowo-jelitowe i łagodne infekcje.</p>

Shpilberg 2013 [53]	Bittner 2012 [54]
<b>Podsumowanie i wnioski autorów pracy</b>	
<p>Wykazano równorzędność rytuksymabu podawanego w postaci dożylniej i podskórnej w zakresie parametrów farmakokinetycznych, skuteczności, jak również bezpieczeństwa.</p> <p>Biorąc pod uwagę krótszy czas administracji leku (od 90 min. - szybka infuzja do 4-6 godz. – standardowa infuzja dla postaci dożylniej vs 2-8 minut dla postaci podskórnej), porównywalny profil bezpieczeństwa i wyniki w zakresie parametrów farmakokinetycznych oraz brak konieczności posiadania urządzeń dedykowanych do przeprowadzania wlewów dożylnych, administracja podskórna leku może być wygodniejszą formą terapii, jak również może wpływać na poprawę jakości życia pacjentów oraz może prowadzić do oszczędności dla systemu ochrony zdrowia.</p>	<p>W dostępnych badaniach klinicznych (badanie dotyczące ustalenia dawki) wykazano, że profil bezpieczeństwa rytuksymabu podawanego podskórnie jest zbliżony do profilu bezpieczeństwa rytuksymabu podawanego dożylnie.</p> <p>Podobnie jak w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów, administracja podskórna przeciwciał monoklonalnych będzie miała coraz większe znaczenie w onkologii.</p> <p>Zwłaszcza w przypadku pacjentów stosujących monoterapię lub u pacjentów otrzymujących przeciwciała monoklonalne wraz z chemioterapią doustną, podawanie podskórne przeciwciał monoklonalnych wydaje się być bardziej atrakcyjną formą względem wlewu dożylnego.</p> <p>Rozwój nowych urządzeń do infuzji pozwalających na domowe lub samodzielne podawanie większych ilości terapeutycznego, jeszcze bardziej zwiększy komfort związany z podskórną drogą podania leków.</p>



## 7. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 przy zastosowaniu strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 17.1 odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne - SparkThera, SABRINA i MABCUTE, opublikowane w 6 doniesieniach naukowych, które spełniały kryteria włączenia opisane w rozdziale 4.2.

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). 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 stosowanej 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 czasu 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.). Skuteczność i/lub bezpieczeństwo rytuksymabu w terapii indukcyjnej zostało podane ocenie łącznie u 343 pacjentów, zaś w terapii podtrzymującej łącznie u 214 pacjentów. W ramach terapii indukcyjnej rytuksymab stosowano w połączeniu ze standardową chemioterapią (w pracy SABRINA był to schemat CHOP lub CVP). W terapii podtrzymującej stosowano natomiast rytuksymab w monoterapii.

W badaniu SABRINA 127 chorych przydzielono losowo do grupy leczonej rytuksymabem s.c. (n=63) lub rytuksymabem i.v. (n=64) w ramach terapii indukcyjnej. W pierwszym cyklu terapii indukcyjnej

w obu grupach zastosowano rytuksymab i.v. w dawce 375 mg/m<sup>2</sup>, następnie w kolejnych 7 cyklach rytuksymab 1 400 mg s.c. lub rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. (terapia w skojarzeniu z maksymalnie 8 cyklami chemioterapii CHOP lub CVP, podawana co 3 tygodnie). U pacjentów, u których uzyskano co najmniej odpowiedź częściową na leczenie indukcyjne, rozpoczynano terapię podtrzymującą rytuksymabem s.c. lub rytuksymabem i.v., podawaną co 8 tygodni przez 24 miesiące (wyniki badania w odniesieniu do terapii podtrzymującej są jeszcze niedostępne). W pracy SparkThera włączono 154 pacjentów z odpowiedzią na leczenie po terapii indukcyjnej rytuksymabem i.v., którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę RTX i.v. w ramach terapii podtrzymującej i przydzielono ich do grupy leczonej rytuksymabem s.c. lub rytuksymabem i.v. w ramach terapii podtrzymującej. Rytuksymab podawany był co 2 lub 3 miesiące przez okres do 2 lat. W badaniu MABCUTE w ramach terapii indukcyjnej stosowano chemioterapię opartą na rytuksymabie co 3-4 tygodnie przez 8 cykli (w pierwszym cyklu RTX 375 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, następnie 7 cykli RTX s.c. w dawce 1 400 mg), natomiast w ramach terapii podtrzymującej u pacjentów, u których uzyskano co najmniej odpowiedź częściową zastosowano rytuksymab s.c. w dawce 1 400 mg co 8 tygodni przez 24 miesiące.

W badaniach SparkThera i SABRINA uczestniczyli pacjenci z rozpoznaniem niezłazniczego chłoniaka grudkowego, natomiast w badaniu MABCUTE brali udział pacjenci z indolentnym chłoniakiem niezłazniczym (61% chorych stanowili pacjenci z chłoniakiem grudkowym).

W badaniu SABRINA (dostępne są wyniki pracy opublikowane w postaci pełnego tekstu) charakterystyka populacji w obu porównywanych grupach była zbliżona. Większość chorych stanowili pacjenci z chłoniakiem grudkowym w 1 lub 2 stopniu klinicznego zaawansowania i około 90% pacjentów to chorzy w III lub IV stadium choroby według skali Ann Arbor (Tabela 21). Charakterystyka populacji w badaniach SparkThera (Tabela 22) i MABCUTE (Tabela 23) została określona na podstawie dostępnych abstraktów konferencyjnych, stąd brak większości danych na ten temat (w pracy SparkThera nadmieniono, że charakterystyka populacji była porównywalna w obu ocenianych grupach).

Planowany okres obserwacji po zakończeniu terapii podtrzymującej w badaniu SABRINA wynosi 96 tygodni, natomiast w badaniu SparkThera 9 miesięcy po podaniu ostatniej dawki rytuksymabu, a w pracy MABCUTE interwencja ma być podawana do czasu wystąpienia progresji choroby (nie podano informacji o planowanym okresie obserwacji). Mediana okresu *follow-up* w pracy SABRINA dla dostępnych obecnie wyników w odniesieniu do terapii indukcyjnej w grupie rytuksymabu i.v. wynosi 8,74 miesiąca, natomiast w grupie rytuksymabu s.c. - 8,84 miesiąca. W badaniu SparkThera nie podano informacji dotyczącej okresu obserwacji, a mediana okresu leczenia podtrzymującego wynosiła 14,8 miesięcy w grupie rytuksymabu s.c. oraz 13,8 miesięcy w grupie rytuksymabu i.v..

Odnalezione badania randomizowane to prace wielośrodkowe 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 (I jest ona 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 (stężenie leku  $C_{trough}$ ) (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.

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badań randomizowanych - SABRINA (Tabela 21), SparkThera (Tabela 22) oraz MABCUTE (Tabela 23) wraz z oceną ich jakości oraz wiarygodności.

Tabela 21. Charakterystyka badania SABRINA [27, 28, 29]

<b>SABRINA (BO22334; NCT01200758) [27, 28, 29]</b>	
<p><b>Typ badania:</b> badanie kliniczne III fazy, RCT</p> <p>Badanie <i>non-inferiority</i> (zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie, że RTX s.c. jest nie gorszy od RTX i.v. – w odniesieniu do punktu końcowego: <math>C_{min,24h}</math>). Badanie zawiera również dane umożliwiające zinterpretowanie wyników zgodnie z hipotezą wyższości (<i>superiority</i>)</p> <p><b>Porównania:</b> RTX s.c. vs RTX i.v.</p>	
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2. histologicznie potwierdzony CD20-dodatni, FL w stopniu 1, 2 lub 3a;</li> <li>3. brak wcześniejszej terapii;</li> <li>4. chorzy, spełniający <math>\geq 1</math> z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• występowanie dużych zmian węzłowych lub pozawęzłowych (<i>bulky disease</i>) – <math>\geq 1</math> zmiana <math>\geq 7</math> cm,</li> <li>• zajęcie węzłów chłonnych w min. 3 lokalizacjach (średnica <math>&gt; 3</math> cm),</li> <li>• objawowe powiększenie śledziony,</li> <li>• ucisk na organy wewnętrzne spowodowany guzem,</li> <li>• wysięk opłucnowy lub otrzewnowy,</li> <li>• podwyższone stężenie LDH lub <math>\beta_2</math>-mikroglobuliny w surowicy powyżej górnej granicy normy,</li> <li>• objawy typu B (gorączka, nocne poty i utrata masy ciała);</li> </ul> </li> <li>5. stan sprawności w skali ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) - <math>\leq 2</math>;</li> <li>6. przewidywana dalsza długość życia <math>\geq 6</math> miesięcy;</li> <li>7. mierzalne zmiany chorobowe w dwóch wymiarach w obrazie TK lub MRI;</li> <li>8. prawidłowe parametry hematologiczne w okresie 28 dni przed randomizacją.</li> </ol>	<p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. transformacja z FL w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości;</li> <li>2. typ NHL inny niż FL;</li> <li>3. choroba (również w historii) ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>4. terapia kortykosteroidami w okresie ostatnich 4 tyg., chyba że dawka <math>&lt; 20</math> mg/dobę ekwiwalentu prednizonu.</li> </ol>
<b>Metodyka badania</b>	
<b>Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja</b>	Randomizacja centralna, komputerowa, blokowa w stosunku 1:1 ze stratyfikacją / za pomocą dynamicznego algorytmu Pocock and Simon / stratyfikacja ze względu na schemat chemioterapii stosowany w terapii indukcyjnej (R-CHOP vs R-CVP), indeks FLIPI oraz region pochodzenia
<b>Zaslepienie próby</b>	Badanie typu <i>open-label</i>
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	prawidłowe
<b>Podtyp badania wg Wytycznych AOTM</b>	IIA
<b>Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)</b>	3
<b>Typ analizy wyników</b>	<p><b>Skuteczność:</b> ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do grup – RTX s.c.=63, RTX i.v.=64)</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do grup, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę ocenianej interwencji/komparatora – RTX s.c.=62, RTX i.v.=65)<sup>1</sup></p> <p><b>Farmakokinetyka:</b> PP (wszyscy pacjenci, dla których dostępne były wyniki - RTX s.c.=55 lub 54, RTX i.v. =58 lub 48 – w zależności od punktu końcowego)</p>
<b>% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</b>	Podano szczegółowe dane odnośnie liczby osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem wraz z przyczynami na każdym etapie badania. 7 (11,1%) vs 6 (9,4%) pacjentów poddanych interwencji (RTX s.c. vs RTX i.v.) nie ukończyło okresu interwencji (RTX s.c. – 1 z powodu AE, 1 – zgon, 2 – brak skuteczności, 2 – decyzja lekarza, 1 – decyzja pacjenta; RTX i.v. - 2 z powodu AE, 2 – brak skuteczności, 1 – decyzja lekarza, 1 – utrata z okresu <i>follow-up</i> )
<b>Miejsce badania</b>	Wieloośrodkowe (63 ośrodki); międzynarodowe (23 kraje)
<b>Źródła finansowania badania</b>	Badanie sponsorowane przez: <i>F Hoffmann-La Roche</i>
<b>Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)</b>	Parametry farmakokinetyczne ( $C_{min,24h}$ , AUC), odpowiedź na leczenie ogółem (OR - <i>Overall Response</i> ), całkowita odpowiedź na leczenie (CR - <i>Complete Response</i> ), całkowita odpowiedź na leczenie niepotwierdzona (CRU - <i>Complete Response unconfirmed</i> ), odpowiedź częściowa (PR - <i>Partial Response</i> ), progresja choroby, zgon, AE ogółem, ciężkie AE, poważne AE, ARR,

**SABRINA (BO22334; NCT01200758) [27, 28, 29]**

AE prowadzące do przerwania/modyfikacji leczenia, poszczególne AE, utrata pacjentów z badania, immunogenność, parametry laboratoryjne (m.in. deplecja limfocytów z krwi obwodowej)

**Wiarygodność badania – ocena w skali Jadad**

Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	TAK
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaslepione?	NIE
Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?	TAK
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?	TAK
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaslepienia i jest ona prawidłowa?	NIE
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?	NIE
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaslepienia i jest ona nieprawidłowa?	NIE
<b>SUMA punktów:</b>	<b>3/5</b>

**Charakterystyka populacji**

Cecha / parametr	RTX s.c.	RTX i.v.	Wartość p*
Liczba osób	63	64	ND
Wiek (w latach) – mediana (zakres)	54 (28-85)	57 (35-85)	bd
Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> ) – mediana (zakres)	1,74 (1,37-2,32)	1,82 (1,34-2,30)	bd
Liczba (%) osób w wieku >70 lat	8 (13)	8 (13)	bd
Liczba (%) mężczyzn	26 (41)	33 (52)	bd
Czas od pierwszej diagnozy (w miesiącach) - mediana (zakres)	1,7 (0,2-72,0)	1,4 (0,2 – 279,9)	bd
<u>Pochodzenie etniczne / rasa – n (%):</u>			
rdzenno-amerykańskie	1 (2)	1 (2)	bd
azjatyckie	4 (7)	4 (7)	
inne	4 (7)	4 (7)	
kaukaskie / biała	45 (83)	48 (84)	
brak danych	9 (14)	7 (11)	
<u>Stadium choroby wg Ann Arbor – n (%)</u>			
I	1 (2)	1 (2)	bd
II	3 (5)	8 (13)	
III	20 (32)	18 (26)	
IV	39 (62)	37 (58)	
<u>Liczba (%) osób w poszczególnych stopniach klasyfikacji FL:</u>			
1	22 (35)	17 (27)	bd
2	24 (38)	35 (55)	
3A	17 (27)	12 (19)	
LDH powyżej górnej granicy normy – n (%)	18 (30)	15 (24)	bd
<u>Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (FLIPI) – n (%):</u>			
Niski (0-1 czynników ryzyka)	13 (21)	13 (20)	bd
Umiarkowany (2 czynniki ryzyka)	25 (40)	25 (39)	
Wysoki (3-5 czynników ryzyka)	25 (40)	26 (41)	
<u>Terapia indukcyjna – n (%):</u>			
R-CHOP	40 (63)	40 (63)	bd
R-CVP	23 (37)	24 (38)	
Odpowiedź na leczenie indukcyjne	bd	bd	bd
Rozmiar guza (mm <sup>3</sup> ) – mediana (zakres)	4 851 (276 – 52 407)	5 306 (940 – 57 080)	bd

**Charakterystyka procedur / schemat leczenia**

**SABRINA (BO22334; NCT01200758) [27, 28, 29]**

Intwencja	<p><b>Rytuksymab s.c.</b>                  (w pierwszym cyklu RTX 375 mg/m<sup>2</sup> i.v., następnie 7 cykli RTX 1 400 mg s.c. w skojarzeniu z chemioterapią CHOP lub CVP co 3 tygodnie (maksymalnie 8 cykli)) - I etap badania SABRINA. U pacjentów, u których uzyskano co najmniej odpowiedź częściową terapia podtrzymująca RTX 1 400 mg s.c. co 8 tygodni przez okres do 24 miesięcy - II etap badania SABRINA.</p>
Komparator	<p><b>Rytuksymab i.v.</b>                  (8 cykli RTX 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. w skojarzeniu z chemioterapią CHOP lub CVP co 3 tygodnie (maksymalnie 8 cykli)) – I etap badania SABRINA. U pacjentów, u których uzyskano co najmniej odpowiedź częściową terapia podtrzymująca RTX 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 8 tygodni przez okres do 24 miesięcy - II etap badania SABRINA.</p>
Okres leczenia / obserwacji	<p><u>okres leczenia indukcyjnego</u>: 24 tygodnie (maksymalnie 8 cykli; RTX podawany co 3 tyg.)  <u>okres leczenia podtrzymującego</u>: do 24 miesięcy (12 dawek; RTX podawany co 8 tyg.)  <u>planowany okres obserwacji</u>: do 96 tygodni od zakończenia terapii podtrzymującej                  Mediana (rozstęp kwartylny) okresu follow-up:                  8,84 (7,1-10,6) mies. – RTX s.c.; 8,74 (7,1-10,8) mies. – RTX i.v.</p>
<b>Dodatkowe informacje / uwagi</b>	
<p><sup>1</sup> - Jeden pacjent przypisany do grupy RTX s.c. zakończył udział w badaniu niedługo po przyjęciu RTX i.v., stąd w analizie bezpieczeństwa został zaliczony do grupy RTX i.v. (mITT).  <sup>*</sup> - wartość p dla różnicy pomiędzy grupami (rytuksymab s.c. vs rytuksymab i.v.).                  SABRINA to badanie dwuetapowe. Obecnie dostępne są wyniki pierwszego etapu badania (terapia indukcyjna). Charakterystykę badania i wyniki uzyskano z publikacji pełnotekstowej, w której przedstawiono wyniki na 12 VI 2012 r. Głównym celem pierwszego etapu badania SABRINA było potwierdzenie słuszności wyboru ustalonej dawki RTX s.c., która pozwala uzyskać stężenie minimalne C<sub>trough</sub> produktu MabThera s.c. w surowicy nie gorsze do uzyskiwanego po zastosowaniu produktu MabThera i.v., podczas terapii indukcyjnej w cyklach co 3-tygodniowych (<i>non-inferiority</i>). Do pozostałych celów tego badania należało porównanie poziomu stężenia RTX s.c. i RTX i.v. w trakcie terapii indukcyjnej, jak również szeregu innych parametrów farmakokinetycznych oraz skuteczności i bezpieczeństwa obu terapii.                  O wyborze terapii indukcyjnej (CHOP vs CVP) decydował lekarz prowadzący pacjenta.</p>	

Tabela 22. Charakterystyka badania SparkThera [30, 31]

SparkThera (BP22333; NCT00930514) [30, 31]	
<p>Typ badania: badanie kliniczne Ib fazy, RCT</p> <p>Badanie non-inferencyjne (zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie, że RTX s.c. jest nie gorszy od RTX i.v. – w odniesieniu do punktu końcowego: <math>C_{min,48h}</math>)</p> <p>Porównanie: RTX s.c. vs RTX i.v.</p>	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>histologicznie potwierdzony CD20-dodatni FL w stopniu 1, 2 lub 3a, wymagający podjęcia leczenia;</li> <li>FL wcześniej nieleczony lub nawrót choroby;</li> <li>uzyskanie odpowiedzi całkowitej lub częściowej po terapii indukcyjnej opartej na RTX i.v.;</li> <li>ukończenie terapii indukcyjnej oraz przyjęcie <math>\geq 1</math> dawki RTX i.v. w ramach terapii podtrzymującej w okresie 16 tyg. od zakończenia terapii indukcyjnej;</li> <li>stan sprawności w skali ECOG <math>\leq 2</math>.</li> </ol>	<p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>histologicznie potwierdzona transformacja z FL w chłoniaki o dużym stopniu słośliwości lub typ NHL inny niż FL;</li> <li>zajęcie ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>inna niż FL choroba nowotworowa, która mogłaby wpływać na zakłócenie protokołu badawczego lub interpretację wyników;</li> <li>poważna operacja w okresie 4 tyg. przed włączeniem do badania (z wyj. biopsji węzła chłonnego).</li> </ol>
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja w stosunku 1:1 ze stratyfikacją / brak informacji / stratyfikacja ze względu na schemat terapii podtrzymującej (co 2 miesiące vs co 3 miesiące)
Zasłepienie próby	Badanie typu <i>open-label</i>
Ukrycie kodu alokacji	Brak informacji
Podtyp badanie wg Wytycznych AOTM	IIA
Ocene w skali Jadad (max. 5 punktów)	2
Typ analizy wyników	Bezpieczeństwo: ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do grup); Farmakokinetyka: brak informacji
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	Podano szczegółowe dane odnośnie liczby osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem wraz z przyczynami na każdym etapie badania. 13 (16,9%) vs 17 (22,1%) pacjentów poddanych interwencji (RTX s.c. vs RTX i.v.) nie ukończyło okresu interwencji (RTX s.c.: 7 – progresja choroby, 4 – AE, 1 – decyzja badacza, 1 – niespełnianie kryteriów; RTX i.v.: 10 – progresja choroby, 4 – AE, 3 – niespełnianie kryteriów).
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (62 ośrodki); międzynarodowe (22 kraje)
Źródła finansowania badania	Badanie sponsorowane przez: Hoffmann-La Roche
Parametry podlegające ocenie w badaniu (ocenił punkty końcowe)	Parametry farmakokinetyczne ( $C_{min,48h}$ , AUC), AE ogółem, ciężkie AE, poważne AE, ARR, AE prowadzące do przerwania/modyfikacji leczenia, poszczególne AE, utrata pacjentów, immunogenność, parametry laboratoryjne (m.in. deplecja limfocytów z krwi obwodowej)
Wiarygodność badania – ocena w skali Jadad	
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	TAK
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zasłepione?	NIE
Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?	TAK
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?	NIE
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zasłepienia i jest ona prawidłowa?	NIE
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?	NIE
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zasłepienia i jest ona nieprawidłowa?	NIE

SparkThera (BP22333; NCT00930514) [30, 31]

SUMA punktów:		2/5	
Charakterystyka populacji			
Cecha / parametr	RTX s.c.	RTX i.v.	Wartość p*
Liczba osób	77	77	ND
Wiek (w latach) – mediana	59,0	57,5	NS
Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	bd	bd	bd
Liczba (%) osób w wieku >70 lat	bd	bd	bd
Liczba (%) mężczyzn	bd	bd	NS
Czas od pierwszej diagnozy	bd	bd	bd
Pochodzenie etniczne / rasa	bd	bd	bd
Stadium choroby wg Ann Arbor	bd	bd	bd
Liczba (%) osób w poszczególnych stopniach klasyfikacji FL	bd	bd	NS
LDH powyżej normy	bd	bd	bd
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI)	bd	bd	bd
Terapia indukcyjna	bd	bd	NS
<u>Odpowiedź na leczenie indukcyjne:</u>			
CR	53%	58%	NS
PR	40%	38%	
Rozmiar guza (mm <sup>3</sup> )	bd	bd	bd
Charakterystyka procedur / schemat leczenia			
Interwencja	Rytuksymab s.c. w terapii podtrzymującej (faza 2 badania: w pierwszym cyklu RTX 375 mg/m <sup>2</sup> dożylnie, następnie RTX 1 400 mg podskórnie co 2 lub 3 miesiące)		
Komparator	Rytuksymab i.v. w terapii podtrzymującej (faza 2 badania: RTX 375 mg/m <sup>2</sup> dożylnie co 2 lub 3 miesiące)		
Okres leczenia / obserwacji	<u>okres leczenia podtrzymującego:</u> planowany: do 2 lat, uzyskany - mediana (zakres): 14,8 (0-19) mies. w grupie RTX s.c. i 13,8 (0-19) mies. w grupie RTX i.v. <u>planowany okres obserwacji:</u> do 9 miesięcy po podaniu ostatniej dawki RTX.		
Dodatkowe informacje / uwagi			
* - wartość p dla różnicy pomiędzy grupami (RTX s.c. vs RTX i.v.).			
Badanie SparkThera było dwuetapowe. W pierwszym etapie pacjenci otrzymywali RTX s.c. w różnych dawkach/m <sup>2</sup> powierzchni ciała (ocena parametrów farmakokinetycznych) i została ustalona wielkość dawki RTX s.c. stosowana w drugim etapie badania klinicznego (1 400 mg RTX s.c.; dawka stała, niezależna od powierzchni ciała pacjenta). Wyników pierwszego etapu nie uwzględniono w niniejszej analizie (niezgodność względem kryteriów włączenia dotyczących interwencji).			
Badanie SparkThera zostało zakończone, jednak jego wyniki opublikowano jedynie w formie abstraktów konferencyjnych.			



Tabela 23. Charakterystyka badania MABCUTE [32]

<b>MABCUTE (MO25455; NCT01461928) [32]</b>	
<p>Typ badania: badanie kliniczne IIIb fazy, RCT            Badanie superiority (zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości RTX s.c. nad obserwacją)            Porównanie: RTX s.c. vs obserwacja</p>	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>histologicznie potwierdzony CD20-dodatni, indolentny NHL zgodnie z klasyfikacją WHO;</li> <li>nawrót choroby lub oporność na leczenie po zastosowaniu <math>\geq 1</math> linii leczenia obejmującej immunoterapię i/lub chemioterapię i/lub radioterapię;</li> <li>stan sprawności w skali ECOG <math>\leq 2</math>;</li> <li>ukończenie terapii indukcyjnej opartej na RTX (RTX co 3-4 tyg. przez 8 cykli - w 1 cyklu RTX 375 mg/m<sup>2</sup> i.v., następnie 7 cykli RTX s.c. w dawce 1400 mg) + 6 do 8 cykli standardowej chemioterapii i 2-letniej terapii podtrzymującej RTX s.c. (u pacjentów, u których uzyskano co najmniej odpowiedź częściową RTX s.c. w dawce 1400 mg co 8 tygodni przez 24 miesiące);</li> <li>uzyskanie i utrzymanie CR lub PR po zakończeniu terapii indukcyjnej i 2-letniej terapii podtrzymującej.</li> </ol>	<p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>transformacja z FL w chłoniaka o dużym stopniu złośliwości;</li> <li>chłoniak agresywny (np. chłoniak z komórek płaszczka);</li> <li>zajęcie (również w historii) ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>Inna niż FL choroba nowotworowa w okresie ostatnich 5 lat z wyj. prawidłowo leczonego nieczerniakowego raka skóry lub raka <i>in-situ</i> szyjki macicy, raka szyjki macicy w stopniu <math>\leq 1b</math>, rak piersi <i>in situ</i> lub raka prostaty w stadium T1c, jeśli Intencją terapii było wyleczenie oraz brak nawrotów i przerzutów choroby w okresie <math>\geq 2</math> lat przed włączeniem do badania;</li> <li>nieprawidłowe funkcje wątroby lub nerek; nieprawidłowe parametry hematologiczne;</li> <li>zakażenie wirusem HIV;</li> <li>aktywne i/lub poważne infekcje (gruźlica, sepsa, zakażenie oportunistyczne, aktywne zapalenie wątroby typu B lub C);</li> <li>kobiety w ciąży lub karmiące.</li> </ol>
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	Randomizacja / brak informacji / brak informacji
Zasłепienie próby	Badanie typu <i>open-label</i>
Ukrycie kodu alokacji	Brak informacji
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	IIA
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	2
Typ analizy wyników	Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę RTX s.c. – 216 pacjentów) <sup>3</sup>
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	Podano dane odnośnie liczby osób, które przerwały terapię przed jej zakończeniem. 24 (11%) pacjentów przerwało terapię indukcyjną, a 2 pacjentów przerwało terapię podtrzymującą (8 - z powodu AE, 6 - decyzja pacjenta lub badacza, 5 - progresja choroby, 2 - zgon, 5 - inne).
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (175 ośrodków); międzynarodowe (24 kraje)
Źródła finansowania badania	Badanie sponsorowane przez: <i>F Hoffmann-La Roche</i>
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniane punkty końcowe)	Obecnie dostępne są wyłącznie wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa (AE, ciężkie AE, poważne AE, ARR, AE występujące u $\geq 10$ pacjentów, poszczególne AE)
Wiarygodność badania – ocena w skali Jadad	
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	TAK
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zasłепione?	NIE
Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?	TAK
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?	NIE
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zasłепienia i jest ona prawidłowa?	NIE
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?	NIE
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zasłепienia i jest ona nieprawidłowa?	NIE

<b>MABCUTE (MO25455; NCT01461928) [32]</b>	
<b>SUMA punktów:</b>	<b>2/5</b>
<b>Charakterystyka populacji</b>	
<b>Cecha / parametr</b>	<b>RTX s.c.</b>
Liczba osób <sup>1</sup>	216
Wiek (w latach) – mediana (zakres)	64,5 (20-90)
Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	bd
Liczba (%) osób w wieku >70 lat	bd
Liczba (%) mężczyzn	bd
Czas od pierwszej diagnozy	bd
Pochodzenie etniczne / rasa	bd
Stadium choroby wg Ann Arbor	bd
Liczba (%) osób w poszczególnych stopniach klasyfikacji FL	bd
<u>Rozpoznanie – n (%):</u> chłoniak grudkowy chłoniak strefy brzeżnej makroglobulinemia Waldenströma	131 (61) 41 (19) 31 (14)
LDH powyżej normy	bd
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (FLIPI)	bd
<u>Zastosowana chemioterapia – n (%):</u> bendamustyna CHOP R-CVP	137 (63) 31 (14) 21 (10)
Rozmiar guza (mm <sup>3</sup> )	bd
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>	
Interwencja	<b>Rytuksymab s.c.</b> <u>przedłużona terapia podtrzymująca</u> : po zakończeniu 2-letniego okresu leczenia podtrzymującego u pacjentów, u których utrzymano CR lub PR - RTX s.c. w dawce 1 400 mg co 8 tygodni do czasu progresji
Komparator	<b>Obserwacja</b> (po zakończeniu 2-letniego okresu leczenia podtrzymującego u pacjentów, u których utrzymano CR lub PR - brak dalszego leczenia)
Okres leczenia / obserwacji	<u>planowany okres interwencji</u> : do czasu wystąpienia progresji choroby
<b>Dodatkowe informacje / uwagi</b>	
<p>Głównym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa przedłużonej terapii podtrzymującej RTX s.c. stosowanej do momentu progresji choroby w porównaniu z 2-letnią terapią podtrzymującą RTX s.c..</p> <p>Badanie jest w toku i wstępne wyniki opublikowano do tej pory tylko w formie abstraktu konferencyjnego.</p> <p>1 – dostępne są obecnie wyniki dot. bezpieczeństwa dla 216 pacjentów leczonych w ramach terapii indukcyjnej i terapii podtrzymującej. Brak wyników dotyczących fazy randomizowanej dotyczącej przedłużonej terapii podtrzymującej.</p> <p>Przedstawione w analizie wyniki dotyczące bezpieczeństwa dotyczą pacjentów, którzy przyjęli ≥1 dawkę RTX s.c.</p>	

## 8. Wyniki analizy klinicznej dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych (badanie SABRINA)

### 8.1. Parametry farmakokinetyczne

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

Ocenę parametrów farmakokinetycznych przeprowadzono dla populacji PP (*per protocol*), uwzględniając pacjentów, dla których dostępne były wyniki dla danego punktu końcowego. Oceny minimalnego stężenia leku dokonano na podstawie próbek pobranych w okresie 24 godzin w 21 dniu 7 cyklu leczenia w celu zapewnienia spójnego porównania między grupami (pacjenci, u których nie pobrano próbki w odpowiednim okresie, nie zostali uwzględnieni w analizie w odniesieniu do tego punktu końcowego).

Przed 8 cyklem terapii indukcyjnej średnia geometryczna  $C_{\text{trough}}$  była wyższa w grupie rytuksymabu w podaniu podskórnym w porównaniu z grupą rytuksymabu w podaniu dożylnym. Współczynnik średnich geometrycznych ( $C_{\text{trough, RTX s.c.}} / C_{\text{trough, RTX i.v.}}$ ) wynosił 1,62 [CI<sub>90%</sub>: 1,36; 1,94]. Wykazano, że rytuksymab w podaniu podskórnym jest nie gorszy od rytuksymabu w podaniu dożylnym (*non-inferiority*) w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego – minimalne stężenie leku ( $C_{\text{trough}}$ ). Dolna granica dwustronnego 90% przedziału ufności dla współczynnika średnich geometrycznych  $C_{\text{trough, RTX s.c.}} / C_{\text{trough, RTX i.v.}}$  przewyższała określoną w protokole badania granicę *non-inferiority* (wartość współczynnika  $C_{\text{trough, RTX s.c.}} / C_{\text{trough, RTX i.v.}}$  na poziomie 0,8). Zmienność minimalnego stężenia leku przed 8 cyklem leczenia, mierzona współczynnikiem zmienności, była podobna w obu grupach (43,2% dla RTX s.c. oraz 36,7% dla RTX i.v.). Pomiar stężenia leku w każdym z cykli terapii indukcyjnej wskazywał na wyższy poziom  $C_{\text{trough}}$  w grupie rytuksymabu s.c. w porównaniu do grupy rytuksymabu i.v.. (Tabela 24)

Ekspozycja na rytuksymab, przedstawiona za pomocą wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi (AUC), była wyższa w grupie rytuksymabu s.c. w porównaniu

do grupy rytuksymabu i.v., a współczynnik średnich geometrycznych ( $AUC_{RTX\ s.c.} / AUC_{RTX\ i.v.}$ ) dla tego parametru przed 8 cyklem terapii wynosił 1,38 (CI<sub>90%</sub>: 1,24; 1,53). (Tabela 24)

Dodatkowo w ramach niniejszej analizy zinterpretowano wyniki badania SABRINA, które jest badaniem typu *non-inferiority*, zgodnie z hipotezą wyższości (*superiority*), wykazując istotną statystycznie wyższość RTX s.c. nad RTX i.v. w odniesieniu do wyników dla punktów końcowych C<sub>trough</sub> (MD=56,00 [35,99; 76,61]) oraz AUC (MD=1 150,00 [743,34; 1 556,66]). (Tabela 24) Podejście to jest akceptowane przez Europejską Agencję Leków (EMA) [5, 8].

Tabela 24. Wartości średniej C<sub>trough</sub> i AUC dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	RTX s.c.		RTX i.v.		Współczynnik [90% CI]* / MD [95%]	Istotność statystyczna	GRADE
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)			
C <sub>trough</sub> [µg/ml]#	7 cykl terapii indukcyjnej	54	134,58 (ND)	48	83,13 (ND)	Współczynnik=1,62 [1,36; 1,94]	<i>non-inferiority</i>	wysoki
C <sub>trough</sub> [µg/ml]			149 (64,2)		92,7 (34,0)	MD=56,30 [35,99; 76,61]	IS ( <i>superiority</i> )	wysoki
AUC [µg/dobę/ml]#		55	3779 (ND)	58	2734 (ND)	Współczynnik=1,38 [1,24; 1,53]	<i>non-inferiority</i>	wysoki
AUC [µg/dobę/ml]			4010 (1350)		2860 (800)	MD=1 150,00 [743,34; 1 556,66]	IS ( <i>superiority</i> )	wysoki

\* - współczynnik średnich geometrycznych  $C_{trough\ RTX\ s.c.} / C_{trough\ RTX\ i.v.}$  lub  $AUC_{RTX\ s.c.} / AUC_{RTX\ i.v.}$

# - średnia geometryczna.

W 7 cyklu terapii w badaniu klinicznym SABRINA wykazano, niezależnie od wielkości powierzchni ciała, równoważność ekspozycji na rytuksymab podawany w formie podskórnej w dawce 1 400 mg co 3 tygodnie do ekspozycji na rytuksymab podawany w formie dożyłnej w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie. Współczynnik średnich geometrycznych ( $C_{trough\ RTX\ s.c.} / C_{trough\ RTX\ i.v.}$ ) wynosił odpowiednio 2,29 [1,49; 3,52], 1,31 [1,00; 1,72] oraz 1,41 [1,14; 1,75] u pacjentów z małą, średnią oraz dużą powierzchnią ciała, wskazując, że rytuksymab w podaniu podskórnym jest nie gorszy od rytuksymabu w podaniu dożylnym (*non-inferiority*) niezależnie od powierzchni ciała chorych. (Tabela 25)

Tabela 25. Wartości średniej geometrycznej C<sub>trough</sub> i AUC dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych – analiza w podgrupach

Punkt końcowy	Okres obserwacji	RTX s.c.		RTX i.v.		Współczynnik [90% CI]*	GRADE
		N	Średnia geom.	N	Średnia geom.		
Pacjenci z małą powierzchnią ciała (<1,7 m <sup>2</sup> - <33 percentyl)							
C <sub>trough</sub> [µg/ml]	7 cykl terapii indukcyjnej	23	158,83	13	68,52	2,29 [1,49; 3,52]	wysoki
AUC [µg/dobę/ml]		23	4 429	16	2 607	1,66 [1,33; 2,07]	wysoki

Pacjenci z średnią powierzchnią ciała (>1,7 m <sup>2</sup> ; <1,9m <sup>2</sup> – pomiędzy 33 a 66 percentylem)							
C <sub>0-24h</sub> (µg/ml)	7 cykli terapii indukcyjnej	14	114,27	21	87,52	1,31 [1,00; 1,72]	wysoki
AUC (µg/dobę/ml)		15	3 240	25	2 775	1,17 [0,97; 1,41]	wysoki
Pacjenci z dużą powierzchnią ciała (≥1,9m <sup>2</sup> - ≥66 percentyli)							
C <sub>0-24h</sub> (µg/ml)	7 cykli terapii indukcyjnej	17	123,07	13	91,02	1,41 [1,14; 1,75]	wysoki
AUC (µg/dobę/ml)		17	3 492	16	2 785	1,32 [1,15; 1,51]	wysoki

\* - współczynnik średnich geometrycznych C<sub>0-24h</sub> RTX s.c. / C<sub>0-24h</sub> RTX i.v. lub AUC<sub>0-24h</sub> RTX s.c. / AUC<sub>0-24h</sub> RTX i.v.

Mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia rytuksymabu w 7 cyklu terapii indukcyjnej dla formy podskórnej rytuksymabu wynosiła 48,1 godzin (rozstęp kwartylny: 45,9 - 141,4 godzin), zaś dla formy dożyłnej rytuksymabu 3,0 godziny (rozstęp kwartylny: 2,3 - 4,0 godzin).

## 8.2. Zgony

W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 8,84 miesiąca w grupie rytuksymabu s.c. oraz 8,74 miesiąca w grupie rytuksymabu i.v., odnotowano jeden zgon w grupie pacjentów poddanych terapii rytuksymabem w podaniu podskórnym, natomiast w grupie rytuksymabu w podaniu dożylnym nie odnotowano żadnego zgonu. Przyczyną zgonu był zawał mięśnia sercowego, oceniony jako niezwiązany z otrzymaną terapią. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby zgonów (RR=3,14 [0,26; 37,97]). (Tabela 26)

Tabela 26. Zgony dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji		RTX s.c.		RTX i.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
	RTX s.c.	RTX i.v.	n/N	%	n/N	%				
Zgony ogółem	8,84 mies.	8,74 mies.	1/62	1,6	0/65	0,0	3,14 [0,26; 37,97]	0,02 [-0,02; 0,11]	NS	wysoki

## 8.3. Progresja choroby

W badaniu SABRINA zaprezentowano wyniki dotyczące liczby pacjentów z progresją choroby w momencie zakończenia terapii indukcyjnej. Progresję choroby definiowano zgodnie z międzynarodowymi kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie u pacjentów z chłoniakami niezziarniczymi, opublikowanymi w pracy Cheson 1999 (*Cheson BD, Harning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. J Clin Oncol 1999; 17: 1244–53.*)

W ocenie analityków zaangażowanych w badanie kliniczne po zakończeniu terapii indukcyjnej u 1 spośród 64 pacjentów w grupie RTX i.v. stwierdzono progresję choroby, natomiast w grupie RTX s.c. nie stwierdzono progresji choroby u żadnego z 63 pacjentów. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka progresji choroby (RR=0,34 [0,03; 4,05]). (Tabela 27)

Analiza przeprowadzona przez niezależny zespół badaczy wskazała natomiast, że progresja choroby wystąpiła u 2 pacjentów w grupie RTX s.c. i u żadnego z grupy RTX i.v.. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka progresji choroby (RR=5,08 [0,47; 56,13]). (Tabela 27)

Tabela 27. Progresja choroby dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych

Punkt końcowy	Okres interwencji	RTX s.c.		RTX i.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
według oceny analityków zaangażowanych w badaniu									
Progresja choroby	Na zakończenie terapii indukcyjnej	0/63	0,0	1/64	1,6	0,34 [0,03; 4,05]	-0,02 [-0,11; 0,03]	NS	wysoki
według oceny niezależnych badaczy									
Progresja choroby	Na zakończenie terapii indukcyjnej	2/63	3,2	0/64	0,0	5,08 [0,47; 56,13]	0,03 [-0,03; 0,11]	NS	wysoki

#### 8.4. Odpowiedź na leczenie

W badaniu SABRINA dokonano oceny odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii indukcyjnej. Odpowiedź na leczenie definiowano zgodnie z międzynarodowymi kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie u pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi, opublikowanymi w pracy Cheson 1999 (Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244–53).

W ocenie analityków zaangażowanych w badanie kliniczne po zakończeniu terapii indukcyjnej rytuksymabem w podaniu podskórnym odpowiedź na leczenie ogółem (CR + CRu + PR) obserwowano u 57 spośród 63 pacjentów (90,5%), zaś w grupie podanej terapii rytuksymabem w podaniu dożylnym odpowiedź tą obserwowano u 54 spośród 64 pacjentów (84,4%). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie ogółem (RR=1,07 [0,93; 1,25]). Analiza przeprowadzona przez niezależnych badaczy potwierdziła powyższe wyniki, wykazując również nieistotne statystycznie różnice pomiędzy grupami

w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie ogółem (RB=0,98 [0,84; 1,13]). (Tabela 28)

Całkowitą lub całkowitą niepotwierdzoną odpowiedź na leczenie w ocenie analityków zaangażowanych w badanie kliniczne obserwowano u 29 spośród 63 pacjentów (46,0%), natomiast w grupie leczonej rytuksymabem w podaniu dożylnym odpowiedzi tą obserwowano u 19 spośród 64 pacjentów (29,7%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (RB=1,55 [0,99; 2,48]). Analiza przeprowadzona przez niezależnych badaczy potwierdziła powyższe wyniki, wskazując również na nieistotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej (RB=1,44 [0,76; 2,75]). (Tabela 28)

Tabela 2B. Odpowiedź na leczenie dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych

Punkt końcowy	Okres interwencji	RTX s.c.		RTX i.v.		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
według oceny analityków zaangażowanych w badaniu									
Odpowiedź ogółem	Na zakończenie terapii indukcyjnej	57/63	90,5	54/64	84,4	1,07 [0,93; 1,25]	0,06 [-0,06; 0,18]	NS	wysoki
Całkowita odpowiedź na leczenie (potwierdzona i niepotwierdzona)		29/63	46,0	19/64	29,7	1,55 [0,99; 2,48]	0,16 [-0,01; 0,32]	NS	wysoki
Częściowa odpowiedź na leczenie		28/63	44,4	35/64	54,7	0,81 [0,57; 1,16]	-0,10 [-0,27; 0,07]	NS	wysoki
według oceny niezależnych badaczy									
Odpowiedź ogółem	Na zakończenie terapii indukcyjnej	54/63	85,7	56/64	87,5	0,98 [0,84; 1,13]	-0,02 [-0,14; 0,11]	NS	wysoki
Całkowita odpowiedź na leczenie (potwierdzona i niepotwierdzona)		17/63	27,0	12/64	18,8	1,44 [0,76; 2,75]	0,06 [-0,07; 0,23]	NS	wysoki
Częściowa odpowiedź na leczenie		37/63	58,7	44/64	68,8	0,85 [0,65; 1,11]	-0,10 [-0,26; 0,07]	NS	wysoki

W Tabeli 29 przedstawiono wyniki dotyczące odpowiedzi ogółem (CR + CRu + PR) oraz odpowiedzi całkowitej (CR + CRu) uzyskane w podgrupach pacjentów podzielonych ze względu na powierzchnię ciała, płeć oraz zastosowany schemat chemioterapii indukcyjnej (CHOP, CVP). Dla żadnej z analizowanych podgrup pacjentów nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych. Na podstawie wyników badania SABRINA można przypuszczać, że ani powierzchnia ciała, płeć, ani zastosowany schemat chemioterapii indukcyjnej nie należą do czynników prognostycznych wpływających na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ogółem lub odpowiedzi całkowitej na leczenie.

Tabela 29. Odpowiedź na leczenie dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych – analiza w podgrupach

Podgrupa	RTX s.c.		RTX i.v.		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/ NNH [95% CI]	Okres obser- wacji	GRADE	
	n/N	%	n/N	%						
Odpowiedź ogółem (CR + CRu + PR)										
Powierzchnia ciała	mała	22/26	84,6	15/16	93,8	0,90 [0,70; 1,21]	-0,09 [-0,29; 0,15]	NS	Na zakończenie terapii indukcyjnej	wysoki
	średnia	15/16	93,8	20/26	76,9	1,22 [0,90; 1,64]	0,17 [-0,09; 0,38]	NS		wysoki
	duża	20/21	95,2	18/21	85,7	1,11 [0,88; 1,47]	0,10 [-0,11; 0,31]	NS		wysoki
Płeć	M	25/26	96,2	27/33	81,8	1,18 [0,97; 1,48]	0,14 [-0,03; 0,31]	NS		wysoki
	K	32/37	86,5	27/31	87,1	0,99 [0,81; 1,24]	-0,01 [-0,18; 0,18]	NS		wysoki
Chemioterapia	CHOP	37/40	92,5	34/40	85,0	1,09 [0,92; 1,32]	0,08 [-0,07; 0,23]	NS		wysoki
	CVP	20/23	87,0	20/24	83,3	1,04 [0,79; 1,39]	0,04 [-0,19; 0,26]	NS		wysoki
Odpowiedź całkowita (CR + CRu)										
Powierzchnia ciała	mała	14/26	53,8	5/16	31,3	1,72 [0,83; 4,04]	0,23 [-0,09; 0,49]	NS	Na zakończenie terapii indukcyjnej	wysoki
	średnia	8/16	50,0	7/26	26,9	1,86 [0,84; 4,11]	0,23 [-0,07; 0,51]	NS		wysoki
	duża	7/21	33,3	7/21	33,3	1,00 [0,43; 2,33]	0,00 [-0,28; 0,28]	NS		wysoki
Płeć	M	11/26	42,3	7/33	21,2	1,99 [0,92; 4,41]	0,21 [-0,03; 0,44]	NS		wysoki
	K	18/37	48,6	12/31	38,7	1,26 [0,73; 2,23]	0,10 [-0,14; 0,32]	NS		wysoki
Chemioterapia	CHOP	17/40	42,5	13/40	32,5	1,31 [0,74; 2,34]	0,10 [-0,11; 0,30]	NS		wysoki
	CVP	12/23	52,2	6/24	25,0	2,09 [0,98; 4,69]	0,27 [-0,01; 0,52]	NS		wysoki

## 8.5. Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności

Z powodu braku skuteczności terapii w badaniu SABRINA utracono 2 spośród 63 pacjentów w grupie rytuksymabu w podaniu podskórnym oraz 2 spośród 64 pacjentów w grupie rytuksymabu w podaniu dożylnym. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia (RR=1,02 [0,18; 5,63]). (Tabela 30)



Tabela 30. Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji		RTX s.c.		RTX i.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
	RTX s.c.	RTX i.v.	n/N	%	n/N	%				
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności	8,84 mies.	8,74 mies.	2/63	3,2	2/64	3,1	1,02 [0,18; 5,63]	0,00 [-0,08; 0,08]	NS	wysoki

## 8.6. Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych

Z powodu wystąpienia działań niepożądanych w badaniu SABRINA utracono jednego spośród 62 pacjentów w grupie rytuksymabu w podaniu podskórnym (przypadek oceniony jako niezwiązany z leczeniem) oraz 3 spośród 65 pacjentów w grupie rytuksymabu w podaniu dożylnym (2 przypadki ocenione jako związane z leczeniem, natomiast jeden jako niezwiązany z leczeniem). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego (RR=0,35 [0,05; 2,37]). (Tabela 31)

Tabela 31. Utrata pacjentów z badania z powodu AE dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji		RTX s.c.		RTX i.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
	RTX s.c.	RTX i.v.	n/N	%	n/N	%				
Utrata pacjentów z badania z powodu AE	8,84 mies.	8,74 mies.	1/62	1,6	3/65	4,6	0,35 [0,05; 2,37]	-0,03 [-0,11; 0,05]	NS	wysoki

## 8.7. Modyfikacja terapii rytuksymabem

Do konieczności modyfikacji terapii rytuksymabem najczęściej dochodziło na skutek reakcji związanych z podaniem leczenia w trakcie pierwszego cyklu, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali rytuksymab w formie dożylnej (u 19 spośród 62 pacjentów w grupie RTX s.c. oraz u 18 spośród 65 pacjentów w grupie RTX i.v.). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego (RR=1,11 [0,65; 1,90]).

W kolejnych cyklach terapii modyfikacja leczenia wymagana była u 1 pacjenta w grupie RTX s.c. oraz u 9 pacjentów w grupie RTX i.v.. Zaobserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko konieczności modyfikacji leczenia u pacjentów leczonych formą podskórną w porównaniu do formy dożylnej rytuksymabu (RR=0,12 [0,02; 0,68]). NNT wynosi 8,17 [4,36; 28,57], co oznacza, iż stosując u 9 pacjentów rytuksymab s.c. zamiast rytuksymabu i.v., dodatkowo u jednego z nich można uniknąć konieczności modyfikacji leczenia rytuksymabem w kolejnych cyklach po 1 cyklu terapii. (Tabela 32)

Tabela 32. Modyfikacja terapii dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych

Punkt końcowy	RTX s.c.		RTX i.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
	n/N	%	n/N	%				
Modyfikacja terapii w 1 cyklu z powodu toksyczności	19/62	30,6	18/65	27,7	1,11 [0,65; 1,90]	0,03 [-0,13; 0,19]	NS	wysoki
Modyfikacja terapii w kolejnych cyklach z powodu toksyczności	1/62	1,6	9/65	13,8	0,12 [0,02; 0,68]	-0,12 [-0,23; -0,03]	NNT=8,17 [4,36; 28,57]	wysoki

## 8.8. Działania niepożądane

Wyniki badania SABRINA dotyczące liczby pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem, ciężkie oraz poważne działania niepożądane (3-4 stopień nasilenia objawów), a także działania niepożądane związane z leczeniem zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 33).

Ocenę profilu bezpieczeństwa terapii RTX s.c. w porównaniu do terapii RTX i.v. przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku. Jeden pacjent przypisany do grupy rytuksymabu s.c. zakończył udział w badaniu niedługo po otrzymaniu pierwszej dożyłnej dawki rytuksymabu, stąd w analizie bezpieczeństwa został zaliczony do grupy rytuksymabu i.v.. Oceny nasilenia występujących działań niepożądanych dokonywano zgodnie z „National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0.”. W pracy zaprezentowano wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły u więcej niż 10% pacjentów w jednej z grup oraz działania niepożądane w  $\geq 3$  stopniu toksyczności, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów w jednej z grup.

W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 8,74 miesiąca w grupie RTX i.v. oraz 8,84 miesiąca w grupie RTX s.c. działania niepożądane ogółem niezależnie od stopnia ciężkości wystąpiły u 91,9% pacjentów w grupie RTX s.c. oraz u 87,7% pacjentów w grupie RTX i.v.. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych ogółem (RR=1,05 [0,92; 1,20]).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych o znacznym nasileniu ogółem – poważne działania niepożądane (RR=1,01 [0,70; 1,47]). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami także w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych (RR=1,05 [0,55; 2,00]), jak również ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem (RR=3,15 [0,76; 13,31]). Najczęściej występującym ciężkim działaniem niepożętym była gorączka neutropeniczna, która wystąpiła u 9,7% pacjentów w grupie rytuksymabu s.c. oraz u 3,1% chorych w grupie rytuksymabu i.v..

W odniesieniu do działań niepożądanych związanych z leczeniem istotnie statystycznie wyższe ryzyko odnotowano w grupie rytuksymabu s.c. względem rytuksymabu i.v. (RR=1,57 [1,17; 2,16]). Istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie RTX s.c. względem RTX i.v. odnotowano również w odniesieniu do reakcji związanych z podaniem leku, definiowanych jako każde zdarzenie związane, w ocenie badacza, z leczeniem rytuksymabem, które wystąpiło podczas podania leku lub w okresie 24 godzin po jego podaniu (50,0% vs 32,3%; RR=1,55 [1,01; 2,40]), co odzwierciedla spodziewaną różnicę w profilu bezpieczeństwa dwóch różnych metod administracji leku. Znakomita większość tych reakcji to zdarzenia odwracalne o łagodnym nasileniu w obu porównywanych grupach (wśród reakcji związanych z podaniem leku, tylko jedna z 47 w grupie rytuksymabu i.v. oraz 4 z 73 w grupie rytuksymabu s.c. były to zdarzenia o znacznym nasileniu – wszystkie w 3 stopniu nasilenia (w grupie rytuksymabu s.c. były to: wysypka, suchość w ustach, zmniejszona ilość oddawanego moczu oraz zespół rozpadu guza, natomiast w grupie rytuksymabu i.v. - wymioty), żadna z tych reakcji nie doprowadziła do zakończenia terapii).

Tabela 33. Działania niepożądane dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych

Punkt końcowy	RTX s.c.#		RTX i.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
	n/N	%	n/N	%				
AE ogółem	57/62	91,9	57/65	87,7	1,05 [0,92; 1,20]	0,04 [-0,07; 0,16]	NS	wysoki
AE związane z leczeniem	45/62	72,6	30/65	46,2	1,57 [1,17; 2,16]	0,26 [0,09; 0,42]	NNH=3,78 [2,38; 10,68]	wysoki
Reakcje związane z podaniem leku	31/62	50,0	21/65	32,3	1,55 [1,01; 2,40]	0,18 [0,01; 0,34]	NNH=5,65 [2,95; 193,80]	wysoki
Ciężkie AE	14/62	22,6	14/65	21,5	1,05 [0,55; 2,00]	0,01 [-0,14; 0,16]	NS	wysoki
Ciężkie AE związane z leczeniem	6/62	9,7	2/65	3,1	3,15 [0,76; 13,31]	0,07 [-0,02; 0,17]	NS	wysoki
Poważne AE (w stopniu ≥3)	29/62	46,8	30/65	46,2	1,01 [0,70; 1,47]	0,01 [-0,17; 0,18]	NS	wysoki

# - wyniki uwzględniają również AE, które wystąpiły w 1 cyklu terapii, w którym pacjenci otrzymywali RTX i.v.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki dotyczące poszczególnych działań niepożądanych, które były raportowane u ponad 10% pacjentów w co najmniej jednej grupie. Najczęściej występujące działania niepożądane to neutropenia, nudności i zaparcia. W grupie rytuksymabu s.c. w porównaniu do grupy rytuksymabu i.v. odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia dyspepsji (RR=17,82 [1,86; 177,52]), rumienia w miejscu podania (RR=19,91 [2,09; 197,46]), rumienia (RR=5,24 [1,36; 20,79]) oraz bólu mięśni (RR=7,34 [1,23; 45,12]), natomiast istotnie statystycznie niższe ryzyko neuropatii obwodowej (RR=0,15 [0,02; 0,89]). W przypadku pozostałych działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. (Tabela 34)

Tabela 34. Poszczególne AE o częstotliwości występowania >10% w jednej z grup dla porównania RTX s.c. vs RTX l.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych

Punkt końcowy	RTX s.c.#		RTX l.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
	n/N	%	n/N	%				
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>								
Nudności	18/62	29,0	15/65	23,1	1,26 [0,70; 2,26]	0,06 [-0,09; 0,21]	NS	wysoki
Zaparcia	14/62	22,6	17/65	26,2	0,86 [0,47; 1,58]	-0,04 [-0,19; 0,12]	NS	wysoki
Wymioty	12/62	19,4	13/65	20,0	0,97 [0,48; 1,93]	-0,01 [-0,15; 0,14]	NS	wysoki
Biegunka	10/62	16,1	11/65	16,9	0,95 [0,44; 2,05]	-0,01 [-0,14; 0,13]	NS	wysoki
Ból brzucha	10/62	16,1	7/65	10,8	1,50 [0,63; 3,60]	0,05 [-0,07; 0,18]	NS	wysoki
Dyspepsja	8/62	12,9	0/65	0,0	17,82 [1,86; 177,52]	0,13 [0,07; 0,23]	NNH=7,79 [4,26; 15,00]	wysoki
<b>Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz w miejscu podania</b>								
Ostabienie	14/62	22,6	10/65	15,4	1,47 [0,72; 3,03]	0,07 [-0,07; 0,21]	NS	wysoki
Gorączka	8/62	12,9	11/65	16,9	0,76 [0,33; 1,72]	-0,04 [-0,17; 0,09]	NS	wysoki
Zapalenie błony śluzowej	3/62	4,8	10/65	15,4	0,31 [0,10; 1,00]	-0,11 [-0,22; 0,0005]	NS	wysoki
Rumień w miejscu podania	9/62	14,5	0/65	0,0	19,91 [2,09; 197,46]	0,14 [0,09; 0,27]	NNH=6,93 [3,67; 11,13]	wysoki
<b>Zaburzenia układu krwionośnego i krążenia</b>								
Neutropenia	22/62	35,5	23/65	35,4	1,00 [0,63; 1,60]	0,00 [-0,16; 0,17]	NS	wysoki
Anemia	9/62	14,5	8/65	12,3	1,18 [0,50; 2,79]	0,02 [-0,10; 0,15]	NS	wysoki
Leukopenia	6/62	9,7	4/65	6,2	1,57 [0,50; 5,00]	0,04 [-0,07; 0,14]	NS	wysoki
Gorączka neutropeniczna	6/62	9,7	2/65	3,1	3,15 [0,76; 13,31]	0,07 [-0,02; 0,17]	NS	wysoki
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>								
Parestezje	12/62	19,4	7/65	10,8	1,80 [0,78; 4,19]	0,09 [-0,04; 0,22]	NS	wysoki
Ból głowy	10/62	16,1	5/65	7,7	2,10 [0,80; 5,61]	0,08 [-0,03; 0,21]	NS	wysoki
Neuropatia obwodowa	1/62	1,6	7/65	10,8	0,15 [0,02; 0,89]	-0,09 [-0,19; -0,01]	NNT=10,92 [5,19; 116,02]	wysoki
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>								
Łysienie	12/62	19,4	7/65	10,8	1,80 [0,78; 4,19]	0,09 [-0,04; 0,22]	NS	wysoki
Rumień	10/62	16,1	2/65	3,1	5,24 [1,36; 20,79]	0,13 [0,03; 0,25]	NNH=7,66 [4,06; 31,01]	wysoki
Wysypka	7/62	11,3	2/65	3,1	3,67 [0,91; 15,18]	0,08 [-0,01; 0,19]	NS	wysoki
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>								
Ból mięśni	7/62	11,3	1/65	1,5	7,34 [1,23; 45,12]	0,10 [0,02; 0,20]	NNH=10,25 [4,94; 63,22]	wysoki
<b>Zaburzenia oddechowe, płucne i śródpiersiowe</b>								

Punkt końcowy	RTX s.c.#		RTX i.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
	n/N	%	n/N	%				
Kaszel	9/62	14,5	7/65	10,8	1,35 [0,55; 3,31]	0,04 [-0,08; 0,16]	NS	wysoki
Duszności	9/62	14,5	5/65	7,7	1,89 [0,70; 5,14]	0,07 [-0,04; 0,19]	NS	wysoki
Zaburzenia psychiatryczne								
Bezsenność	9/62	14,5	3/65	4,6	3,15 [0,97; 10,41]	0,10 [-0,004; 0,21]	NS	wysoki

# - wyniki uwzględniają również AE, które wystąpiły w 1 cyklu terapii, w którym pacjenci otrzymywali RTX i.v.

W Tabeli 35 zaprezentowano wyniki dotyczące poszczególnych działań niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia objawów (w badaniu SABRINA nie wystąpiły żadne działania niepożądane w 5 stopniu nasilenia), które były raportowane u co najmniej 2% pacjentów w jednej z grup. Neutropenia należała do najczęściej występujących działań niepożądanych o znacznym nasileniu i występowała u 25,8% oraz 21,5% pacjentów w grupie rytuksymabu s.c. oraz rytuksymabu i.v. odpowiednio. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnego z raportowanych działań niepożądanych o znacznym stopniu nasilenia (poważne działania niepożądane – 3 lub 4 stopień nasilenia objawów).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy RTX s.c. a RTX i.v. również w odniesieniu do poszczególnych reakcji związanych z podaniem leku, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w jednej z grup, z wyjątkiem rumienia w miejscu podania, który istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie rytuksymabu w podaniu podskórnym (RR=13,62 [1,39; 137,65]). (Tabela 36)

Tabela 35. Poszczególne AE występujące z częstością >2% w stopniu nasilenia objawów ≥3 dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych

Punkt końcowy	RTX s.c.#		RTX i.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
	n/N	%	n/N	%				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe								
Wymioty	0/62	0,0	2/65	3,1	0,21 [0,02; 2,28]	-0,03 [-0,10; 0,03]	NS	wysoki
Biegunka	0/62	0,0	1/65	1,5	0,35 [0,03; 4,17]	-0,01 [-0,10; 0,03]	NS	wysoki
Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz w miejscu podania								
Oslabienie	1/62	1,6	0/65	0,0	3,14 [0,26; 37,97]	0,02 [-0,02; 0,11]	NS	wysoki
Zapalenie błony śluzowej	1/62	1,6	0/65	0,0	3,14 [0,26; 37,97]	0,02 [-0,02; 0,11]	NS	wysoki
Zaburzenia układu limfatycznego i krwionośnego								
Neutropenia	16/62	25,8	14/65	21,5	1,20 [0,65; 2,23]	0,04 [-0,11; 0,19]	NS	wysoki
Leukopenia	5/62	8,1	1/65	1,5	5,24 [0,84; 33,40]	0,07 [-0,01; 0,16]	NS	wysoki
Gorączka neutropeniczna	6/62	9,7	2/65	3,1	3,15 [0,76; 13,31]	0,07 [-0,02; 0,17]	NS	wysoki
Infekcje i zakażenia								

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

# - wyniki uwzględniają również AE, które wystąpiły w 1 cyklu terapii, w którym pacjenci otrzymywali RTX i.v.

Tabela 36. Poszczególne reakcje związane z podaniem leku o częstotliwości występowania  $\geq 5\%$  dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych

Punkt końcowy	RTX s.c.#		RTX i.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
	n/N	%	n/N	%				
Rumień w miejscu podania	6/62	9,7	0/65	0,0	13,62 [1,39; 137,65]	0,10 [0,04; 0,20]	NNH=10,38 [5,10; 25,87]	wysoki
Rumień	5/62	8,1	2/65	3,1	2,62 [0,61; 11,44]	0,05 [-0,04; 0,15]	NS	wysoki
Świąd	4/62	6,5	2/65	3,1	2,10 [0,46; 9,57]	0,03 [-0,05; 0,13]	NS	wysoki
Wymioty	2/62	3,2	4/65	6,2	0,52 [0,11; 2,36]	-0,03 [-0,12; 0,06]	NS	wysoki
Dreszcze	2/62	3,2	4/65	6,2	0,52 [0,11; 2,36]	-0,03 [-0,12; 0,06]	NS	wysoki

# - wyniki uwzględniają również AE, które wystąpiły w 1 cyklu terapii, w którym pacjenci otrzymywali RTX i.v.

W Tabeli 37 przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych o znacznym nasileniu (poważne działania niepożądane) oraz ciężkich działań niepożądanych w podgrupach pacjentów podzielonych ze względu na powierzchnię ciała oraz płeć. W przypadku żadnej z analizowanych podgrup pacjentów nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do powyższych punktów końcowych. Choć liczba pacjentów w poszczególnych podgrupach jest stosunkowo mała, wyniki nie wskazują, by pacjenci z mniejszą powierzchnią ciała, a co się z tym wiąże największą ekspozycją na rytuksymab podawany podskórnie (stała dawka niezależnie od powierzchni ciała czy masy ciała), byli narażeni na wyższe ryzyko działań niepożądanych w porównaniu do pacjentów otrzymujących terapię rytuksymabem w formie dożylniej. Na podstawie dostępnych wyników badania SABRINA można wnioskować, że powierzchnia ciała oraz płeć nie należą do czynników prognostycznych w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii rytuksymabem.

Tabela 37. Działania niepożądane dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych – analiza w podgrupach

Punkt końcowy	RTX s.c.#		RTX i.v.		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
	n/N	%	n/N	%				
Pacjenci z małą powierzchnią ciała ( $\leq 1,7 \text{ m}^2$ - $\leq 33$ percentyl)								
AE ogółem	24/26	92,3	14/16	87,5	1,05 [0,84; 1,46]	0,05 [-0,15; 0,30]	NS	wysoki
AE w stopniu $\geq 3$	15/26	57,7	8/16	50,0	1,15 [0,66; 2,20]	0,08 [-0,23; 0,37]	NS	wysoki
SAE	5/26	19,2	3/16	18,8	1,03 [0,31; 3,57]	0,00 [-0,27; 0,24]	NS	wysoki
Pacjenci z średnią powierzchnią ciała ( $> 1,7 \text{ m}^2$ ; $< 1,9 \text{ m}^2$ – pomiędzy 33 a 66 percentylem)								
AE ogółem	14/15	93,3	23/27	85,2	1,10 [0,81; 1,40]	0,08 [-0,17; 0,28]	NS	wysoki
AE w stopniu $\geq 3$	7/15	46,7	15/27	55,6	0,84 [0,42; 1,51]	-0,09 [-0,38; 0,22]	NS	wysoki
SAE	7/15	46,7	9/27	33,3	1,40 [0,64; 2,92]	0,13 [-0,17; 0,42]	NS	wysoki
Pacjenci z dużą powierzchnią ciała ( $\geq 1,9 \text{ m}^2$ - $\geq 66$ percentyl)								
AE ogółem	19/21	90,5	19/21	90,5	1,00 [0,77; 1,29]	0,00 [-0,21; 0,21]	NS	wysoki
AE w stopniu $\geq 3$	7/21	33,3	7/21	33,3	1,00 [0,43; 2,33]	0,00 [-0,28; 0,28]	NS	wysoki
SAE	2/21	9,5	2/21	9,5	1,00 [0,19; 5,30]	0,00 [-0,21; 0,21]	NS	wysoki
Mężczyźni								
AE ogółem	25/26	96,2	28/33	84,8	1,13 [0,94; 1,40]	0,11 [-0,06; 0,28]	NS	wysoki
AE w stopniu $\geq 3$	8/26	30,8	14/33	42,4	0,73 [0,35; 1,42]	-0,12 [-0,35; 0,13]	NS	wysoki
SAE	4/26	15,4	4/33	12,1	1,27 [0,37; 4,26]	0,03 [-0,15; 0,24]	NS	wysoki
Kobiety								
AE ogółem	32/36	88,9	29/32	90,6	0,98 [0,81; 1,19]	-0,02 [-0,18; 0,15]	NS	wysoki
AE w stopniu $\geq 3$	21/36	58,3	16/32	50,0	1,17 [0,75; 1,85]	0,08 [-0,15; 0,31]	NS	wysoki
SAE	10/36	27,8	10/32	31,3	0,89 [0,43; 1,84]	-0,03 [-0,25; 0,18]	NS	wysoki

# - wyniki uwzględniają również AE, które wystąpiły w 1 cyklu terapii, w którym pacjenci otrzymywali RTX i.v.

## 8.9. Immunogenność

Ludzkie przeciwciała przeciwichimeryczne (HACA - *human anti-chimeric antibodies*) odnotowano po rozpoczęciu badania u 2 spośród 62 (3,2%) pacjentów w grupie RTX s.c. oraz u 2 spośród 65 (3,1%) pacjentów w grupie RTX i.v.. Nie stwierdzono wpływu obecności przeciwciał przeciwichimerycznych na bezpieczeństwo terapii u tych pacjentów.

W grupie rytuksymabu i.v. najniższy odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem testu na obecność ludzkich przeciwciał przeciwludzkich (HAHA - *human anti-human antibodies*) zaobserwowano w 5. cyklu terapii (9% pacjentów), natomiast najwyższy w 7. i 8. cyklu terapii (17% pacjentów), z kolei

w grupie rytuksymabu s.c. najniższy odsetek zaobserwowano w 8. cyklu terapii (4% pacjentów), natomiast najwyższy w 6. cyklu terapii (8% pacjentów). U żadnego z tych pacjentów nie stwierdzono obecności przeciwciał skierowanych przeciwko rHuPH20.

## 8.10. Parametry farmakodynamiczne

W obu porównywanych grupach (RTX s.c. oraz RTX i.v.) odnotowano spadek liczby limfocytów B (komórki B) przed drugim cyklem terapii indukcyjnej. Mediana liczby limfocytów B przed 2 cyklem terapii wynosiła 0 komórek/l (zakres: od 0,00 do  $8,23 \times 10^9$  komórek/l) w grupie rytuksymabu s.c. oraz 0 komórek/l (zakres: od 0,00 do  $0,34 \times 10^9$  komórek/l) w grupie rytuksymabu i.v.. Spadek ten utrzymywał się przez cały okres leczenia.



## 9. Wyniki analizy klinicznej dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby (badanie SparkThera)

### 9.1. Parametry farmakokinetyczne

W badaniu SparkThera określano stężenie leku w surowicy krwi za pomocą parametrów: stężenie minimalne ( $C_{\text{trough}}$ ) oraz pole powierzchni pod krzywą koncentracji (AUC, *area under the curve*).

Zaobserwowano, że poziom  $C_{\text{trough}}$  był wyższy w grupie rytuksymabu s.c. w porównaniu do grupy rytuksymabu i.v., zarówno w podgrupie pacjentów leczonych terapią podtrzymującą w schemacie co 2 miesiące, jak również co 3 miesiące. Współczynnik średnich geometrycznych ( $C_{\text{trough RTX s.c.}} / C_{\text{trough RTX i.v.}}$ ) wynosił 1,24 [CI<sub>90%</sub>: 1,02; 1,51] dla podgrupy leczonej co 2 miesiące oraz 1,12 [CI<sub>90%</sub>: 0,86; 1,45] dla podgrupy leczonej co 3 miesiące. Wykazano, że rytuksymab w podaniu podskórnym jest nie gorszy od rytuksymabu w podaniu dożylnym (*non-inferiority*) w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego – minimalne stężenie leku ( $C_{\text{trough}}$ ). Dolna granica dwustronnego 90% przedziału ufności dla współczynnika średnich geometrycznych  $C_{\text{trough RTX s.c.}} / C_{\text{trough RTX i.v.}}$  przewyższała określoną w protokole badania granicę *non-inferiority* (wartość współczynnika  $C_{\text{trough RTX s.c.}} / C_{\text{trough RTX i.v.}}$  na poziomie 0,8), zarówno u pacjentów otrzymujących rytuksymab co 2 miesiące, jak również u chorych, którym podawano rytuksymab co 3 miesiące. (Tabela 38)

Ekspozycja na rytuksymab, przedstawiona za pomocą wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy krwi (AUC), była wyższa w grupie rytuksymabu s.c. w porównaniu do grupy rytuksymabu i.v., a współczynnik średnich geometrycznych dla tego parametru był zbliżony w obu analizowanych podgrupach i wynosił 1,35 [CI<sub>90%</sub>: 1,23; 1,49] dla podgrupy pacjentów leczonych rytuksymabem co 2 miesiące oraz 1,35 [CI<sub>90%</sub>: 1,23; 1,48] dla podgrupy pacjentów leczonych rytuksymabem co 3 miesiące. W badaniu wykazano, że rytuksymab w podaniu podskórnym jest nie gorszy od rytuksymabu w podaniu dożylnym (*non-inferiority*) w odniesieniu do stężenia leku mierzonego za pomocą pola powierzchni pod krzywą koncentracji (AUC) (dolna granica dwustronnego 90% przedziału ufności dla współczynnika  $AUC_{\text{RTX s.c.}} / AUC_{\text{RTX i.v.}}$  była wyższa niż 0,8). (Tabela 38)

Tabela 38. Wartości średniej geometrycznej  $C_{17\alpha OH}$  i AUC dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby

Punkt końcowy	Okres interwencji [zakres]	RTX s.c.		RTX i.v.		Współczynnik [90% CI]*	Istotność statystyczna	GRADE
		N	Średnia geom.	N	Średnia geom.			
$C_{17\alpha OH}$ [ $\mu\text{g/ml}$ ] <sup>1</sup>	0-19 mies.	bd	bd	bd	bd	1,24 [1,02; 1,51]	non-inferiority	wysoki
$C_{17\alpha OH}$ [ $\mu\text{g/ml}$ ] <sup>2</sup>		bd	bd	bd	bd	1,12 [0,86; 1,45]	non-inferiority	wysoki
AUC [ $\mu\text{g}/\text{dobę}/\text{ml}$ ] <sup>1</sup>		bd	bd	bd	bd	1,35 [1,23; 1,49]	non-inferiority#	wysoki
AUC [ $\mu\text{g}/\text{dobę}/\text{ml}$ ] <sup>2</sup>		bd	bd	bd	bd	1,35 [1,23; 1,48]	non-inferiority#	wysoki

<sup>1</sup> - wynik dla podgrupy leczonej w schemacie co 2 miesiące;

<sup>2</sup> - wynik dla podgrupy leczonej w schemacie co 3 miesiące;

\* - współczynnik średnich geometrycznych  $C_{17\alpha OH, RTX, s.c.} / C_{17\alpha OH, RTX, i.v.}$  lub  $AUC_{RTX, s.c.} / AUC_{RTX, i.v.}$

# - w odniesieniu do tego punktu końcowego nie określono w protokole badania granicy non-inferiority i przyjęto jej wartość, taką jak dla pierwszorzędowego punktu końcowego  $C_{17\alpha OH}$  na poziomie 0,8.

## 9.2. Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności

W badaniu klinicznym SparkThera podano informacje dotyczące utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności terapii (wystąpienie progresji choroby). Z powodu braku skuteczności terapii utracono z badania 7 spośród 77 pacjentów w grupie rytuksymabu s.c. oraz 10 spośród 77 pacjentów w grupie rytuksymabu i.v.. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do tego punktu końcowego (RR=0,70 [0,29; 1,69]). (Tabela 39)

Tabela 39. Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby

Punkt końcowy	Okres interwencji [zakres]	RTX s.c.		RTX i.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/MNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności	0-19 mies.	7/77	9,1	10/77	13,0	0,70 [0,29; 1,69]	-0,04 [-0,14; 0,06]	NS	wysoki

## 9.3. Utrata pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych

Z powodu działań niepożądanych ogółem utracono z badania SparkThera 4 spośród 77 pacjentów w grupie rytuksymabu s.c. oraz 4 spośród 77 pacjentów w grupie rytuksymabu i.v., w tym z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich działań niepożądanych po 2 pacjentów w każdej z grup. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby pacjentów utraconych z powodu działań niepożądanych ogółem (RR=1,00 [0,28; 3,54]), jak również z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem (RR=1,00 [0,18; 5,56]) oraz z powodu ciężkich działań niepożądanych (RR=1,00 [0,18; 5,56]). (Tabela 40)

Tabela 40. Utrata pacjentów z badania z powodu AE dla porównania RTX s.c. vs RTX l.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby

Punkt końcowy	Okres interwencji [zakres]	RTX s.c.		RTX l.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Utrata pacjentów z badania z powodu AE	0-19 mies.	4/77	5,2	4/77	5,2	1,00 [0,28; 3,54]	0,00 [-0,08; 0,08]	NS	wysoki
Utrata pacjentów z badania z powodu AE związanych z leczeniem		2/77	2,6	2/77	2,6	1,00 [0,18; 5,56]	0,00 [-0,07; 0,07]	NS	wysoki
Utrata pacjentów z badania z powodu SAE		2/77	2,6	2/77	2,6	1,00 [0,18; 5,56]	0,00 [-0,07; 0,07]	NS	wysoki

#### 9.4. Przerwanie/modyfikacja terapii rytuksymabem

W grupie rytuksymabu s.c. do konieczności przerwania terapii lub modyfikacji leczenia rytuksymabem z powodu działań niepożądanych doszło u 8 spośród 77 pacjentów (z tego u 2 pacjentów z powodu ciężkich działań niepożądanych), z czego u 5 chorych były to działania niepożądane związane z leczeniem. W grupie rytuksymabu l.v. do konieczności przerwania terapii lub modyfikacji leczenia rytuksymabem z powodu działań niepożądanych doszło natomiast u 7 spośród 77 pacjentów (nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych będących powodem modyfikacji bądź przerwania terapii), z czego u 3 były to działania niepożądane związane z leczeniem.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do konieczności przerwania terapii lub modyfikacji leczenia rytuksymabem, zarówno z powodu działań niepożądanych ogółem (RR=1,14 [0,45; 2,90]), jak również ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem (RR=5,00 [0,46; 55,33]) oraz (RR=1,67 [0,46; 6,15]), odpowiednio. (Tabela 41)

Tabela 41. Modyfikacja lub przerwanie terapii dla porównania RTX s.c. vs RTX l.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby

Punkt końcowy	Okres interwencji [zakres]	RTX s.c.		RTX l.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Przerwanie/modyfikacja terapii z powodu AE	0-19 mies.	8/77	10,4	7/77	9,1	1,14 [0,45; 2,90]	0,01 [-0,09; 0,11]	NS	wysoki
Przerwanie/modyfikacja terapii z powodu AE związanych z leczeniem		5/77	6,5	3/77	3,9	1,67 [0,46; 6,15]	0,03 [-0,05; 0,11]	NS	wysoki
Przerwanie/modyfikacja terapii z powodu SAE		2/77	2,6	0/77	0,0	5,00 [0,46; 55,33]	0,03 [-0,02; 0,09]	NS	wysoki

## 9.5. Działania niepożądane

Wyniki badania SparkThera dotyczące liczby pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem, ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane o znacznym stopniu nasilenia (3-4 stopień nasilenia objawów), a także działania niepożądane związane z leczeniem przedstawiono w tabeli poniżej. Raportowano również reakcje związane z podaniem leku, definiowane jako każde zdarzenie związane, w ocenie badacza, z leczeniem rytuksymabem, które wystąpiło podczas podania leku lub w okresie 24 godzin po jego podaniu. Ocenę profilu bezpieczeństwa terapii rytuksymabem s.c. w porównaniu do rytuksymabu i.v. przeprowadzono u wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup (populacja ITT). (Tabela 42)

Wykazano, iż RTX s.c. jest ogólnie dobrze tolerowany i profil bezpieczeństwa RTX s.c. jest podobny do profilu bezpieczeństwa RTX i.v. z wyjątkiem reakcji związanych z podaniem leku (ARR, *Administration-Related Reaction*), które, jak się spodziewano, istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie pacjentów leczonych RTX w podaniu podskórnym względem RTX w podaniu dożylnym, co odzwierciedla ocenianą metodę podania leku. Znakomita większość raportowanych działań niepożądanych były to zdarzenia odwracalne o charakterze miejscowym oraz o łagodnym nasileniu (w stopniu 1/2). (Tabela 42)

W okresie interwencji, którego mediana wynosiła 13,8 miesiąca w grupie rytuksymabu i.v. oraz 14,8 miesiąca w grupie rytuksymabu s.c., działania niepożądane ogółem niezależnie od stopnia ciężkości wystąpiły u 79% pacjentów w każdej z grup. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych ogółem (RR=1,00 [0,84; 1,18]).

Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych (RR=0,82 [0,37; 1,82]), jak również ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem (RR=2,00 [0,27; 15,10]). Żadne z ciężkich działań niepożądanych nie wystąpiło u więcej niż jednego pacjenta w poszczególnej grupie. (Tabela 42)

Poważne działania niepożądane (w stopniu  $\geq 3$ ) wystąpiły u 18,2% oraz 16,9% pacjentów w grupie rytuksymabu s.c. oraz rytuksymabu i.v. odpowiednio i nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego (RR=1,08 [0,55; 2,12]). Jedynymi poważnymi działaniami niepożdanymi (działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia objawów), które wystąpiły u więcej niż jednego pacjenta w jednej z grup była neutropenia (po 2 przypadki w każdej z grup) oraz ból stawów (2 przypadki w grupie rytuksymabu i.v.). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ani w odniesieniu do częstości występowania neutropenii (RR=1,00 [0,18; 5,56]) ani bólu stawów (RR=0,20 [0,02; 2,18]). (Tabela 42, Tabela 43)

W odniesieniu do działań niepożądanych związanych z leczeniem istotnie statystycznie wyższe ryzyko odnotowano w grupie rytuksymabu s.c. względem rytuksymabu i.v. (RR=1,95 [1,25; 3,09]). Istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie rytuksymabu s.c. względem rytuksymabu i.v. odnotowano również w odniesieniu do reakcji związanych z podaniem leku (RR=8,00 [2,73; 24,33]). Częstość występowania reakcji związanych z podaniem leku wynosiła 31,2% oraz 3,9% w grupie rytuksymabu s.c. oraz rytuksymabu i.v. odpowiednio. Do najczęściej występujących reakcji związanych z podaniem leku w ocenie badacza w grupie rytuksymabu s.c. zaliczono rumień (13%), rumień w miejscu podania leku (5%) oraz bóle mięśni (5%). (Tabela 42)

Tabela 42. Działania niepożądane dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby

Punkt końcowy	RTX s.c.		RTX i.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
	n/N	%	n/N	%				
AE ogółem	61/77	79,2	61/77	79,2	1,00 [0,84; 1,18]	0,00 [-0,13; 0,13]	NS	wysoki
AE związane z leczeniem	37/77	48,1	19/77	24,7	1,95 [1,25; 3,09]	0,23 [0,08; 0,38]	NNH=4,28 [2,66; 12,16]	wysoki
Reakcje związane z podaniem leku (ARR – administration-related reaction)	24/77	31,2	3/77	3,9	8,00 [2,73; 24,33]	0,27 [0,16; 0,39]	NNH=3,67 [2,57; 6,14]	wysoki
Ciężkie AE (serious AE)	9/77	11,7	11/77	14,3	0,82 [0,37; 1,82]	-0,03 [-0,14; 0,08]	NS	wysoki
Ciężkie AE związane z leczeniem	2/77	2,6	1/77	1,3	2,00 [0,27; 15,10]	0,01 [-0,05; 0,08]	NS	wysoki
AE w stopniu 3/4 (poważne AE – severe AE)	14/77	18,2	13/77	16,9	1,08 [0,55; 2,12]	0,01 [-0,11; 0,14]	NS	wysoki
AE prowadzące do zgonu	0/77	0,0	0/77	0,0	0 vs 0	0 vs 0	0 vs 0	wysoki

Tabela 43. AE w stopniu 3/4 występujące u >1 pacjenta w jednej z grup dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby

Punkt końcowy	RTX s.c.		RTX i.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
	n/N	%	n/N	%				
Neutropenia	2/77	2,6	2/77	2,6	1,00 [0,18; 5,56]	0,00 [-0,07; 0,07]	NS	wysoki
Ból stawów	0/77	0,0	2/77	2,6	0,20 [0,02; 2,18]	-0,03 [-0,09; 0,02]	NS	wysoki

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki analizy post-hoc dotyczące częstości występowania reakcji anafilaktycznych definiowanych zgodnie z klasyfikacją MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). U 31,2% pacjentów w grupie rytuksymabu s.c. oraz u 22,1% chorych w grupie rytuksymabu i.v. wystąpiły zdarzenia zakwalifikowane zgodnie z szerokimi kryteriami MedDRA do reakcji anafilaktycznych. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami

w odniesieniu do ryzyka reakcji anafilaktycznych (RR=1,41 [0,83; 2,41]). Wszystkie odnotowane zdarzenia cechowały się łagodnym nasileniem objawów (w stopniu 1 lub 2 nasilenia). (Tabela 44)

W tabeli poniżej przedstawiono również wszystkie reakcje anafilaktyczne, które wystąpiły u co najmniej 5 pacjentów w jednej z grup. W grupie rytuksymabu s.c. były to rumień i wysypka, które raportowano u 15,6% i 11,7% pacjentów odpowiednio, natomiast w grupie rytuksymabu l.v. kaszel stwierdzono u 14,3% pacjentów. W grupie rytuksymabu s.c. w porównaniu do grupy rytuksymabu l.v. odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia rumienia (RR=25,00 [2,64; 245,81]) i wysypki (RR=9,00 [1,53; 54,36]). W przypadku kaszlu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR=0,36 [0,13; 1,03]). (Tabela 44)

Tabela 44. Reakcje anafilaktyczne ogółem oraz poszczególne reakcje anafilaktyczne występujące u co najmniej 5 pacjentów w jednej z grup zgodnie z klasyfikacją MedDRA dla porównania RTX s.c. vs RTX l.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby

Punkt końcowy	RTX s.c.		RTX l.v.		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
	n/N	%	n/N	%				
Reakcje anafilaktyczne ogółem	24/77	31,2	17/77	22,1	1,41 [0,83; 2,41]	0,09 [-0,05; 0,23]	NS	wysoki
Rumień	12/77	15,6	0/77	0,0	25,00 [2,64; 245,81]	0,15 [0,09; 0,25]	NNH=6,46 [4,00; 11,10]	wysoki
Wysypka	9/77	11,7	1/77	1,3	9,00 [1,53; 54,36]	0,10 [0,03; 0,20]	NNH=9,63 [5,08; 31,48]	wysoki
Kaszel	4/77	5,2	11/77	14,3	0,36 [0,13; 1,03]	-0,09 [-0,19; 0,003]	NS	wysoki

## 9.6. Immunogenność

Tylko u jednego pacjenta (1,3%) w grupie rytuksymabu s.c. odnotowano pozytywny wynik testu na obecność ludzkich przeciwciał przeciwchimerycznych (HACA - *human anti-chimeric antibodies*) na początku badania (przed podaniem leczenia), a także w późniejszych testach w trakcie terapii. Wartości parametrów farmakokinetycznych dla tego pacjenta znajdowały się w oczekiwanym zakresie, a testy na obecność HAHA były negatywne. Nie stwierdzono wpływu obecności przeciwciał przeciwchimerycznych na bezpieczeństwo terapii u tego pacjenta.

U pięciu (6,5%) pacjentów z grupy rytuksymabu s.c. stwierdzono pozytywny wynik testu na obecność ludzkich przeciwciał przeciwludzkich (HAHA - *human anti-human antibodies*) na początku badania. U wszystkich pięciu pacjentów uzyskano pozytywne wyniki testów na obecność HAHA w późniejszym okresie badania. Dodatkowo u jednego pacjenta odnotowano pozytywny wynik na obecność HAHA w 22. dniu, przy negatywnych wynikach na obecność HAHA na początku badania. Ponowny test

przeprowadzony w 57. dniu wskazał na wynik ujemny u tego pacjenta (wyniki testów przeprowadzonych w okresie obserwacji po leczeniu nie są jeszcze dostępne).

Obecność HAMA nie miała widocznego wpływu na bezpieczeństwo terapii. Tylko u jednego z 6 (16,7%) pacjentów HAMA dodatnich stwierdzono reakcje związane z podaniem leku (rumień w miejscu podania w 1. dniu terapii). Dla porównania u pacjentów HAMA-ujemnych reakcje związane z podaniem leku stwierdzono u 32,4% (u 23 spośród 71 pacjentów).

U wszystkich pacjentów z potwierdzonym dodatnim wynikiem testu na obecność HAMA, wyniki testów przeprowadzonych w kierunku obecności przeciwciał neutralizujących były negatywne.

## 9.7. Parametry farmakodynamiczne

W obu porównywanych grupach (RTX s.c. oraz RTX i.v.) u wszystkich pacjentów odnotowano wyjściowo deplecję limfocytów B, która utrzymywała się przez cały okres terapii podtrzymującej oraz w ciągu całego okresu badania. U 6 pacjentów, którzy ukończyli 9-miesięczny okres obserwacji po zakończeniu terapii podtrzymującej rytuksymabem, odnotowano wzrost poziomu limfocytów B, zarówno w grupie rytuksymabu s.c., jak również rytuksymabu i.v.. Mediana liczby komórek wynosiła 33 komórek/mm<sup>3</sup> (1-65 komórek/mm<sup>3</sup>) w grupie RTX w podaniu podskórnym oraz 58 komórek/mm<sup>3</sup> (0-75 komórek/mm<sup>3</sup>) w grupie RTX w podaniu dożylnym.

## 10. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa

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

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [24] przedstawiono informacje na temat bezpieczeństwa (komunikaty/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii) pochodzące ze stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa:

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

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

### 10.1. Informacje dotyczące bezpieczeństwa rytuksymabu (MabThera®) zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu poprawy identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa produktu stosowanego u pacjenta powinna zostać wyraźnie odnotowana (lub określona) w dokumentacji pacjenta.

Informacje zawarte w tym podrozdziale dotyczą stosowania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w zatwierdzonym wskazaniu, tj. leczenie chłoniaka nieziarniczego. Informacje dotyczące innych wskazań znajdują się w ChPL MabThera w postaci podawanej dożylnie.

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



### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Stosowanie produktu MabThera może być związane ze zwiększonym ryzykiem występowania postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Pacjenci muszą być regularnie monitorowani w kierunku nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie leku MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną, jeśli zaistnieją wskazania kliniczne.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórny ocenę neurologiczną.

Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów, które mogą być niezauważone przez pacjenta (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiatryczne). Pacjentowi doradza się poinformowanie swoich partnerów lub opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sam sobie nie uświadamia.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy PML, konieczne jest trwale przerwanie terapii produktem MabThera.

W następstwie odtworzenia sprawności układu odpornościowego u pacjentów z immunosupresją i PML następuje stabilizacja lub nawet poprawa stanu pacjenta. Nie wiadomo czy wczesne wykrycie objawów PML i wstrzymanie leczenia produktem MabThera może prowadzić do podobnej stabilizacji lub też poprawy stanu pacjenta.

### Reakcje związane z wlewem/podawaniem leku

Stosowanie produktu MabThera może wiązać się z występowaniem reakcji poinfuzyjnych/w miejscu wkłucia, które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości.

Opis reakcji, w których skład wchodzi zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza oraz reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości znajduje się poniżej. Nie są one związane z drogą podania i występują podczas leczenia obiema postaciami produktu.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od

rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu produktu MabThera. Należały do nich zdarzenia płucne, a w niektórych przypadkach szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i inne objawy.

Ciężki zespół uwalniania cytokin charakteryzuje się nasiloną dusznością, często z występującym jednocześnie skurczem oskrzeli i niedotlenieniem, z towarzyszącą gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza, takimi jak hiperurykemia, hiperkalemia, hipokalcemia, hiperfosfaternia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz ostra niewydolność oddechowa i zgon. Ostrej niewydolności oddechowej mogą towarzyszyć takie objawy jak śródmiąższowe nacieki płucne lub obrzęk, widoczne na zdjęciu RTG klatki piersiowej. Zespół ten najczęściej występuje podczas pierwszej lub dwóch pierwszych godzin od rozpoczęcia pierwszej infuzji. Pacjenci z niewydolnością oddechową w wywiadzie lub z naciekiem płuc spowodowanym przez nowotwór są szczególnie narażeni na powikłania i powinni być leczeni ze zwiększoną ostrożnością. U pacjentów, u których wystąpił ciężki zespół uwalniania cytokin, należy natychmiast przerwać infuzję i wdrożyć intensywne leczenie objawowe. Jako że po początkowej poprawie stanu klinicznego, może nastąpić pogorszenie, wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ścisłej obserwacji do czasu ustąpienia lub wykluczenia zespołu rozpadu guza i nacieku płucnego. W trakcie dalszego leczenia pacjentów, po całkowitym ustąpieniu cech i objawów, rzadko obserwowano ponowne wystąpienie zespołu uwalniania cytokin.

Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ( $\geq 25 \times 10^9/l$ ) krążących komórek nowotworowych, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin, powinni być leczeni z zachowaniem szczególnej ostrożności. Pacjenci tacy powinni być ściśle obserwowani podczas podawania pierwszej infuzji dożylniej. Należy rozważyć zmniejszenie szybkości podawania pierwszej infuzji leku u tych chorych lub podział dawki na dwa dni w pierwszym cyklu i w każdym kolejnym cyklu jeśli liczba limfocytów wciąż wynosi  $>25 \times 10^9/l$ .

Po dożylnym podaniu produktów białkowych obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych lub innych reakcji nadwrażliwości. W przeciwieństwie do zespołu uwalniania cytokin, typowe reakcje nadwrażliwości występują zazwyczaj podczas pierwszych minut po rozpoczęciu infuzji. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania produktu MabThera. Kliniczne objawy reakcji anafilaktycznej mogą wydawać się podobne do klinicznych objawów zespołu uwalniania cytokin (opisanego powyżej). Reakcje przypisywane nadwrażliwości były zgłaszane rzadziej niż reakcje przypisywane uwalnianiu cytokin.

Pozostałe reakcje, zgłoszone w kilku przypadkach, obejmowały zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, obrzęk płuc oraz ostrą odwracalną małopłytkowość.

W związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia w trakcie infuzji produktu MabThera należy rozważyć odstawienie leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed infuzją produktu MabThera.

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

W badaniach klinicznych działania niepożądane związane z podawaniem leku zaobserwowano u 50% pacjentów leczonych produktem MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych. Do reakcji występujących w okresie 24 godzin od podania iniekcji podskórnej należały głównie rumień, świąd, wysypka i reakcje w miejscu wkłucia, takie jak ból, obrzęk i zaczerwienienie. Objawy te były na ogół tymczasowe, o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (1 lub 2 stopnia).

U pacjentów przyjmujących produkt MabThera podskórnie w badaniach klinicznych bardzo często występowały miejscowe reakcje skórne. Zgłaszano je u 50% pacjentów na różnych etapach leczenia. Do zaobserwowanych objawów należał ból, obrzęk, stwardnienie, krwawienie, rumień, świąd i wysypka. Niektóre miejscowe reakcje skórne występowały po upływie 24 godzin od podskórnego podania produktu MabThera. Większość z nich miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowała bez specyficznego leczenia.

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

Pacjenci, którzy nie mogli otrzymać jednej pełnej dawki produktu MabThera w infuzji dożyłnej, przed zmianą postaci leku powinni w kolejnych cyklach leczenia otrzymywać produkt MabThera w postaci infuzji dożyłnej, aż do czasu podania pełnej dawki dożyłnej. Zmiana postaci leku na podawaną podskórnie jest możliwa dopiero w drugim lub kolejnym cyklu leczenia.

Podobnie jak w przypadku postaci podawanej dożylnie, produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Przed podaniem każdej dawki produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych należy wykonać premedykację środkiem przeciwbólowym/przeciwgorączkowym i lekiem przeciwhistaminowym. Należy także rozważyć premedykację glikokortykosteroidami.

Pacjenci powinni znajdować się pod obserwacją przez minimum 15 minut od podania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych. W przypadku pacjentów obarczonych wyższym ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości okres ten powinien być dłuższy.

Należy pouczyć pacjentów o konieczności niezwłocznego skontaktowania się z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na silną reakcję nadwrażliwości lub zespół uwalniania cytokin w dowolnym momencie podczas podawania produktu.

#### Zaburzenia sercowe

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

#### Toksyczność hematologiczna

Pomimo, że produkt MabThera stosowany w monoterapii nie wywiera działania supresyjnego na szpik kostny, należy zachować ostrożność w przypadku chorych, u których liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi  $<1,5 \times 10^9/l$  i (lub) liczba płytek wynosi  $<75 \times 10^9/l$ , ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u takich pacjentów. Produkt MabThera w postaci Infuzji dożylnej stosowano u 21 chorych po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u chorych z przypuszczalną zmniejszoną czynnością szpiku kostnego i nie obserwowano wywoływania objawów toksycznego uszkodzenia ze strony szpiku kostnego.

Podczas terapii produktem MabThera należy regularnie kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofilii i płytek krwi.

#### Zakażenia

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

Lekarz powinien zachować szczególną ostrożność, rozważając zastosowanie produktu MabThera u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi infekcjami oraz u pacjentów ze schorzeniami zasadniczymi, które mogłyby predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich infekcji.

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt MabThera, łącznie z doniesieniami o przypadkach piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV [HBsAg i (lub) HBcAb], przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Po wprowadzeniu produktu MabThera do obrotu stwierdzono bardzo rzadkie przypadki progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z NHL. Większość pacjentów otrzymywała produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

### Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa uodparniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem MabThera u pacjentów z NHL i szczepionki z żywymi wirusami nie są zalecane. Pacjenci leczeni produktem MabThera mogą otrzymywać szczepionki zabite, jednak odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W nierandomizowanym badaniu pacjenci z niezłazniczym chłoniakiem niezłazniczym niskiego stopnia w fazie wznowy, którzy otrzymywali produkt MabThera w monoterapii w porównaniu z grupą zdrowych, nieleczonych osób wykazywali niższy stopień odpowiedzi na szczepienia przypominające z antygenem tężca (16 % w porównaniu do 81 %) i neoantygenem hemocyjaniny (KLH ang. *Keyhole Limpet Haemocyanin*) (4 % w porównaniu do 69 % biorąc pod uwagę >2-krotny wzrost miana przeciwciał).

Średnie miano przeciwciał w odniesieniu do zestawu antygenów (paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy) utrzymywało się na tym samym poziomie co przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej przez 6 miesięcy po leczeniu preparatem MabThera.

## Reakcje skórne

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

## **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące interakcji produktu MabThera z innymi lekami.

Równoczesne stosowanie produktu MabThera nie wpływa na parametry farmakokinetyczne fludarabiny ani cyklofosfamidu. Ponadto nie stwierdzono zauważalnego wpływu fludarabiny i cyklofosfamidu na parametry farmakokinetyczne produktu MabThera.

U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów równoczesne podawanie metotreksatu nie wpływało na parametry farmakokinetyczne produktu MabThera.

U pacjentów, u których obecne są ludzkie przeciwciała przeciwko przeciwciałom mysim lub przeciwko przeciwciałom chimerycznym (HAMA/HACA), po podaniu innych przeciwciał monoklonalnych w celach diagnostycznych lub leczniczych mogą wystąpić reakcje alergiczne lub nadwrażliwości.

## **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Ze względu na długie utrzymywanie się rytuksymabu w organizmie pacjentów z obniżoną liczbą limfocytów B, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia produktem MabThera.

### Ciąża

Wiadomo, że immunoglobuliny klasy IgG przenikają przez barierę łożyskową.

W badaniach klinicznych nie oceniano liczby limfocytów B u ludzkich noworodków po stosowaniu produktu MabThera u matek. Nie ma odpowiednich i dobrze kontrolowanych danych pochodzących z badań przeprowadzonych wśród ciążarnych, jednakże u niektórych noworodków matek poddanych działaniu produktu MabThera podczas ciąży odnotowano przejściowe zmniejszenie liczby limfocytów B oraz limfocytopenię. Podobne objawy zaobserwowano w badaniach na zwierzętach. Z tych powodów produkt MabThera nie powinien być stosowany u kobiet ciężarnych z wyłączeniem przypadków, w których możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

### Karmienie piersią

Nie ustalono, czy rytuksymab jest wydzielany do mleka matki. Jednakże, ponieważ immunoglobuliny klasy IgG matki są wydzielane do mleka, a rytuksymab wykrywano w mleku małp w okresie laktacji, kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia produktem MabThera oraz 12 miesięcy po jego zakończeniu.

### Płodność

Badania na zwierzętach nie ujawniły szkodliwego wpływu rytuksymabu ani ludzkiej humanizowanej hialuronidazy (rHuPH20) na narządy rozrodcze.

### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu MabThera na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn, chociaż profil aktywności farmakologicznej i opisywanych dotychczas działań niepożądanych wskazuje, że produkt MabThera nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Działania niepożądane**

Informacje podane w bieżącym punkcie dotyczą stosowania produktu MabThera we wskazaniach onkologicznych.

Informacje dotyczące wskazań autoimmunologicznych znajdują się w ChPL produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie.

### Streszczenie profilu bezpieczeństwa

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.

### Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu MabThera w postaci podawanej podskórnice

Ryzyko wystąpienia ostrych reakcji związanych z podaniem podskórnym produktu MabThera oceniono w dwóch otwartych badaniach z udziałem chorych na chłoniaka nieziarniczego grudkowego podczas fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego (SABRINA BO22334) oraz podczas fazy leczenia podtrzymującego (SparkThera BP22333). W badaniu BO22334 ciężkie reakcje związane z podaniem leku ( $\geq 3$  stopnia) po podaniu produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykniwań 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 podskórnice.

W badaniu BP22333 nie zgłoszono ciężkich reakcji związanych z podaniem leku.

### Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie

#### *Doświadczenie dotyczące pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową*

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu MabThera w leczeniu chłoniaków nieziarniczych i przewlekłej białaczki limfocytowej został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach porejestacyjnych typu PMS (ang. *Post-marketing surveillance*). U tych pacjentów w leczeniu stosowano produkt MabThera albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią.

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

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

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych ciężkich działań niepożądanych leku zalicza się:

- działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwalniania cytokin i zespołem lizy guza),
- infekcje,



- zaburzenia sercowo-naczyniowe.

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

Częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych dla produktu MabThera w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią przedstawiono w tabeli poniżej. W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Występowanie zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań po wprowadzeniu do obrotu, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”.

#### Wykaz działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Tabela 45. Działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli	posocznica, +zapalenie płuc, +infekcje z gorączką, +półpasiec, +zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanym etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, +zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B <sup>1</sup>		ciężkie infekcje wirusowe <sup>2</sup>		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Nierzbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Często nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia	niedokrwistość, +pancytopenia, +granulocytopenia	zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemoltyczna, limfadenopatia		przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy <sup>2</sup>	późna neutropenia <sup>2</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	działości niepożądane związane z wlewem <sup>1</sup> , obrzęk naczyniowo-ruchowy	nadwrażliwość		anafilaksja	zespół lizy guza <sup>4</sup> , zespół uwolnienia cytokin <sup>4</sup> , choroba posurowicza	związana z wlewem ostra odwracalna małopłytkowość <sup>4</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia				
Zaburzenia psychiczne			depresja, nerwowość			
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój	zaburzenia smaku		neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzowego <sup>5</sup>	neuropatia nerwów czaszkowych, utrata innych zmysłów <sup>5</sup>
Zaburzenia oka		zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek			ciężka utrata widzenia <sup>5</sup>	
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne, ból ucha				utrata słuchu <sup>5</sup>
Zaburzenia serca		+zawał serca <sup>1, 6</sup> , arytmia, +migotanie przedsionków, tachykardia, +zaburzenia sercowe	+niewydolność lewokomorowa, +częstoskurcz nadkomorowy, +częstoskurcz komorowy, +dławica piersiowa, +niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia	ciężkie zdarzenia sercowe <sup>4, 6</sup>	niewydolność serca <sup>4, 6</sup>	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Nierzbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie			zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklastyczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		skurcz oskrzeli <sup>3</sup> , choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa	astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja	śródmiąższowa choroba płuc <sup>7</sup>	niewydolność oddechowa <sup>4</sup>	nacieki płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła	powiększenie obwodu brzucha		perforacja żołądka lub jelit <sup>7</sup>	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, +łysienie	pokrzywka, potliwość, poty nocne, +choroby skóry			poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpryskowa naskórka (zespół Lyella) <sup>7</sup>	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek <sup>4</sup>	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Nierzbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, +zmęczenie, +dreszcze, +niewydolność wlewnarządowa <sup>4</sup>	ból w miejscu wkłucia			
Badania diagnostyczne	obniżony poziom IgG					
<p>W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniło działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych symbolem „+”, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane (z stopnia 3 wg kryteriów toksyczności NCI). Odnotowano jedynie najwyższe częstości występowania obserwowane w badaniach</p> <p>1 w tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu R-FC w u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL</p> <p>2 również poniżej, punkt „Zakażenia”</p> <p>3 również poniżej punkt „Hematologiczne działania niepożądane”</p> <p>4 również poniżej punkt „Działania niepożądane związane z wlewem”. Przypadki zakończone zgonem zgłaszane rzadko</p> <p>5 objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii nerwów czaszkowych. Pojawiały się w różnym okresie, nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia produktem MabThera</p> <p>6 obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i /lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem</p> <p>7 w tym przypadki zakończone zgonem</p>						

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

Objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych dotyczących produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie, najczęściej podczas pierwszego wlewu i zazwyczaj w czasie od jednej do dwóch godzin od jego rozpoczęcia. Na objawy te składały się głównie gorączka, dreszcze oraz sztywność mięśniowa. Do innych objawów zaliczono zaczerwienienie twarzy, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wymioty, nudności, pokrzywkę/wysypkę, zmęczenie, ból głowy, podrażnienie gardła, nieżyt nosa, świąd, ból, tachykardię, nadciśnienie, spadek ciśnienia, duszność, dyspepsję, osłabienie i cechy zespołu lizy guza. Ciężkie działania niepożądane związane z wlewem (takie jak skurcz oskrzeli czy spadek ciśnienia) wystąpiły w nie więcej niż 12% przypadków. Dodatkowymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w niektórych przypadkach były: zawał serca, migotanie przedsionków, obrzęk płuc i ostra odwracalna trombocytopenia. Nasilenie

uprzednio istniejących chorób serca, takich jak dławica piersiowa lub zastoinowa niewydolność krążenia czy ciężkie zaburzenia sercowe (niewydolność serca, zawał serca, migotanie przedsionków), obrzęk płuc, niewydolność wielonarządowa, zespół lizy guza, zespół uwalniania cytokin, niewydolność nerek i niewydolność oddechowa rejestrowane były z mniejszą lub nieokreśloną częstością. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie po kolejnych infuzjach i wynosi <1% pacjentów w 8. cyklu leczenia produktem MabThera (lub zawierającym produkt MabThera).

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zakażenia*

Produkt MabThera powoduje spadek liczby limfocytów B u około 70–80% pacjentów, przy czym obniżenie poziomu immunoglobulin w surowicy występuje u mniejszości pacjentów.

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

##### *Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego*

W badaniach klinicznych, w których stosowano produkt MabThera w monoterapii w okresie 4 tygodni, nieprawidłowości hematologiczne występowały u mniejszości pacjentów i były zazwyczaj

łagodne i odwracalne. Ciężką neutropenię (stopnia 3. i 4.) odnotowano u 4,2%, niedokrwistość u 1,1%, a malopłytkowość u 1,7% pacjentów. Podczas leczenia podtrzymującego produktem MabThera trwającego do 2 lat leukopenia (5% wobec 2%, stopień 3. i 4.) oraz neutropenia (10% wobec 4%, stopień 3. i 4.) odnotowywane były z większą częstością niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania malopłytkowości była mała (<1%, stopień 3. i 4.) i nie różniła się pomiędzy ramionami terapeutycznymi. W czasie trwania leczenia w badaniach dotyczących produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią, leukopenia stopnia 3. i 4. (R-CHOP 88% wobec CHOP 79%), neutropenia (R-CVP 24% wobec CVP 14%; R-CHOP 97% wobec CHOP 88%) były zwykle raportowane częściej niż w przypadku stosowania samej chemioterapii. Większa częstość występowania neutropenii u pacjentów otrzymujących produkt MabThera oraz chemioterapię nie była jednak związana z częstszym występowaniem zakażeń i zarażeń pasożytniczych w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko chemioterapią. Nie stwierdzono różnic w częstościach występowania niedokrwistości. Odnotowano kilka przypadków późnej neutropenii, występującej ponad 4 tygodnie od daty ostatniego wlewu produktu MabThera.

#### *Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego*

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

#### *Układ oddechowy*

Zgłoszono przypadki śródmiąższowej choroby płuc, niektóre zakończone zgonem.

### *Zaburzenia układu nerwowego*

W okresie terapii (faza leczenia indukcyjnego, podczas której podawano R-CHOP przez nie więcej niż 8 cykl), u czterech pacjentów (2%) otrzymujących R-CHOP (wszyscy z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego) w pierwszym cyklu leczenia wystąpiły epizody zatorowo-zakrzepowe w obrębie naczyń mózgowych. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w częstości występowania innych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Dla porównania, u trzech pacjentów (1,5%) z grupy CHOP wystąpiły zdarzenia naczyniowo-mózgowe, pojawiające się w każdym z przypadków w okresie obserwacji.

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

### *Zaburzenia żołądka i jelit*

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

### *Poziomy IgG*

W badaniach klinicznych oceniających leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie produktem MabThera, po wprowadzeniu leczenia średnie poziomy IgG utrzymywały się na poziomie niższym od dolnej granicy normy (DGN) (<7 g/l), zarówno w grupie kontrolnej, jak i grupie MabThera. W grupie kontrolnej średnie poziomy IgG zwiększały się następnie do poziomu przekraczającego DGN, natomiast w grupie otrzymującej produkt MabThera utrzymywały się na stałym poziomie. Odsetek pacjentów ze stężeniem IgG poniżej DGN wynosił ok. 60% w grupie otrzymującej produkt MabThera przez cały, dwuletni okres leczenia, podczas gdy w grupie kontrolnej zmniejszał się (36% po 2 latach).

### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki toksycznej nekrolizy naskórka oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

### *Subpopulacje pacjentów - monoterapia produktem MabThera*

#### Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

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

#### Pacjenci z dużą masą guza

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

#### Kolejne cykle leczenia

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

#### **Przedawkowanie**

Dostępne są ograniczone dane z badań klinicznych na ludziach dotyczące dawek wyższych od zatwierdzonej dawki produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie. Największą przebadaną u ludzi dożylną dawką produktu MabThera jest 5000 mg (2250 mg/m<sup>2</sup>). Dawka ta została zbadana w badaniu z eskalacją dawki u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Nie stwierdzono żadnych dodatkowych zagrożeń dla bezpieczeństwa.

W przypadku przedawkowania leku należy natychmiast przerwać podawanie wlewu i prowadzić ścisłą obserwację pacjenta.

Jednemu pacjentowi w badaniu BO22334 dotyczącym produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych nieumyślnie podano 2280 mg produktu w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych dożylnie bez nieprzewidzianych reakcji.

Należy ściśle obserwować pacjentów, u których wystąpiło przedawkowanie lub pomyłka w leczeniu.



Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono pięć przypadków przedawkowania produktu MabThera. Trzech przypadków nie zgłoszono jako zdarzenie niepożądane. Natomiast dwa zdarzenia niepożądane, które były zgłaszane, dotyczyły objawów grypopodobnych po dawce 1,8 g rytuksymabu i zakończonej zgonem z powodu niewydolności oddechowej po dawce 2 g rytuksymabu.

## 10.2. Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron FDA, EMA i URPL

W celu przeprowadzenia poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla rytuksymabu poszukiwano, zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, informacji na ten temat na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA – *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA – *Food and Drug Administration*).

W ramach przeszukiwania (strategię i sposób wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 17.1) powyższych źródeł odnaleziono:

- 7 komunikatów bezpieczeństwa / ostrzeżeń lub ważnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera® wydanych przez URPL,
- 13 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rituxan® wydanych przez FDA. (Tabela 46)

Komunikaty i informacje odnalezione na stronie URPL dotyczyły rytuksymabu w podaniu dożylnym i głównie działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi. W przebiegu leczenia toczenia rumieniowatego układowego i zapalenia naczyń oraz u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wskazywano na ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów raportowano również prowadzące do zgonów reakcje na wlew. Dodatkowo u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi bardzo rzadko zgłaszane były ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (jeden przypadek zakończony zgonem) oraz zespół Stevensa-Johnsona, natomiast u pacjentów z chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego bardzo rzadko zgłaszane były ciężkie pęcherzowe reakcje skórne, w tym śmiertelne przypadki toksycznej nekrolizy naskórka. W komunikatach wskazywano, iż odpowiednia informacja dotycząca bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera® została zawarta w ChPL (aktualizacja ChPL). (Tabela 46)

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

bezpieczeństwa rytuksymabu (MabThera®) zawarte w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w rozdziale 10.1.

Na stronie FDA nie odnaleziono innych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu ponad te zawarte w aktualnej ChPL produktu MabThera® czy komunikatach URPL. (Tabela 46)

Tabela 46. Komunikaty bezpieczeństwa / ostrzeżenia lub ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera®

Źródło informacji	Data	Treść komunikatu / ostrzeżenia / informacji
	02.04.2007 [33]	<p><b>Raporty dotyczące postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) w przebiegu leczenia toczenia rumieniowatego układowego i zapalenia naczyń (niezarejestrowane wskazania):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgłoszono dwa raporty dotyczące PML prowadzącej do zgonu u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym, którzy otrzymywali preparat MabThera®. Dodatkowo pojedynczy przypadek PML zaobserwowano także u pacjenta z zapaleniem naczyń otrzymującego preparat MabThera®.</li> <li>• Ponieważ zdarzenia te wystąpiły w trakcie stosowania leku w niezarejestrowanym wskazaniu w populacji o nieznanej liczebności, częstość występowania PML wśród pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym lub z zapaleniem naczyń leczonych preparatem MabThera® nie jest znana. PML stwierdzono również u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym i zapaleniem naczyń nieleczonych preparatem MabThera®. Nie ustalono związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem preparatu MabThera® a PML.</li> <li>• Lekarze prowadzący pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym lub z zapaleniem naczyń powinni rozważyć możliwość wystąpienia PML u każdego pacjenta zgłaszającego się do nich z niewystępującymi wcześniej objawami neurologicznymi. Należy rozważyć konsultację z neurologiem, wykonanie badania mózgu metodą rezonansu magnetycznego i wykonanie nakłucia lędźwiowego, o ile będzie to wskazane klinicznie.</li> </ul>
URPL	07.11.2008 [34]	<p><b>Bezpośredni komunikat do lekarzy dotyczący produktu rytuksymab (MabThera) i postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów leczonych z powodu chorób autoimmunologicznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W czerwcu 2008 r. został zgłoszony przypadek PML u pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów, uczestniczącego w długoterminowym badaniu klinicznym oceniającym bezpieczeństwo terapii.</li> <li>• Przypadek ten został rozpoznany po około 18 miesiącach po podaniu ostatniej dawki produktu MabThera, a postawienie właściwego rozpoznania skomplikował fakt wystąpienia u pacjenta raka jamy ustnej i podniebienia, leczonego chemioterapią.</li> <li>• Treść tego listu została uzgodniona z organami kontroli leków państw Unii Europejskiej.</li> <li>• Produkt MabThera jest stosowany od ponad 10 lat w leczeniu pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym oraz innymi nowotworami hematologicznymi, od czasu dopuszczenia leku MabThera do obrotu zastosowano go u około 1,5 mln pacjentów. Do 29 lipca 2008 r. w globalnej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii firmy Roche zidentyfikowano 75 zgłoszeń wystąpienia lub podejrzenia wystąpienia PML u pacjentów otrzymujących produkt MabThera w zarejestrowanych i niezarejestrowanych wskazaniach: 69 we wskazaniach onkologicznych, jeden we wskazaniu hematologicznym, pięć w chorobach autoimmunologicznych i jeden w nieznanym wskazaniu.</li> </ul>
	09.11.2009 [35]	<p><b>Ważna informacja dotycząca bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) i postępującej wielogniskowej encefalopatii (PML) u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• We wrześniu 2009 r. zgłoszono przypadek postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończonej zgonem chorej na reumatoidalne zapalenie stawów, która wcześniej nie była leczona metotreksatem ani inhibitorem TNF. Jest to</li> </ul>

Źródło informacji	Data	Treść komunikatu / ostrzeżenia / informacji
		<p>trzeci przypadek PML zgłoszony u chorego na reumatoidalne zapalenie stawów leczonego produktem MabThera. Zgłaszano również przypadki PML u pacjentów z innymi chorobami autoimmunologicznymi leczonymi produktem MabThera.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lekarze powinni być świadomi, że obecnie zgłoszony przypadek PML (która jest zwykle śmiertelna) dotyczy pacjenta, u którego nie występowały inne czynniki ryzyka poza leczeniem produktem MabThera.</li> <li>• Przypominamy więc, że produkt MabThera nie jest wskazany do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, jako lek pierwszego rzutu.</li> </ul>
	08.07.2011 [36]	<p><b>Ważna informacja dotycząca związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) a prowadzącymi do zgonów reakcjami na wlew u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Od czasu dopuszczenia rytuksymabu do obrotu, jako leku stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, którzy otrzymywali rytuksymab zgłaszano reakcje na wlew, prowadzące do zgonu.</li> <li>• Konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności pracowników ochrony zdrowia w odniesieniu do objawów nadwrażliwości czy anafilaksji u wszystkich pacjentów otrzymujących rytuksymab, zarówno podczas wlewu, jak i po jego zakończeniu.</li> <li>• Każdorazowo przed wlewem rytuksymabu należy zawsze zastosować w premedykacji lek przeciwbólowy/przeciwgorączkowy i lek przeciwhistaminowy.</li> <li>• Przed wlewem należy również podać glikokortykosteroidy w celu zmniejszenia częstości występowania oraz nasilenia ewentualnych reakcji na wlew.</li> <li>• Preparaty stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości powinny być dostępne do natychmiastowego podania w przypadku wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania rytuksymabu.</li> <li>• ChPL dla preparatu MabThera® zostanie uaktualniona tak, aby zawierała powyższe informacje.</li> </ul>
	05.08.2011 [37]	<p><b>Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera® (rytuksymab) – nowe, istotne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Od czasu dopuszczenia rytuksymabu do obrotu, jako leku stosowanego w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, u chorych którzy otrzymywali rytuksymab zgłaszano reakcje na wlew dożylny, prowadzące do zgonu.</li> <li>• Na 30 minut przed rozpoczęciem wlewu dożylnego produktu MabThera® należy podać w premedykacji 100 mg metyloprednizolonu. Przed każdym wlewem dożylnym rytuksymabu należy zawsze podać w premedykacji lek przeciwbólowy/przeciwgorączkowy (np. paracetamol) oraz lek przeciwhistaminowy (np. difenhydraminę).</li> <li>• Należy ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje niepożądane o charakterze krążeniowo-oddechowym.</li> <li>• W przypadku wystąpienia anafilaksji lub ciężkiej reakcji nadwrażliwości czy reakcji na wlew dożylny należy natychmiast przerwać podawanie rytuksymabu oraz włączyć odpowiednie leczenie.</li> <li>• Treść informacji zawartych w tym liście adresowanym do pracowników ochrony zdrowia została uzgodniona z Europejską Agencją Leków (EMA).</li> </ul>
	12.04.2013 [38]	<p><b>Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) a toksyczną nekrolizą naskórka i zespołem Stevensa-Johnsona:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Firma Roche wraz z EMA oraz URPL informuje o nowych istotnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab).</li> <li>• U pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi bardzo rzadko zgłaszane były ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka oraz zespół Stevensa-Johnsona. Jeden przypadek wystąpienia toksycznej nekrolizy naskórka zakończony był zgonem.</li> <li>• U pacjentów z chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego bardzo rzadko zgłaszane były ciężkie pęcherzowe reakcje skórne, w tym śmiertelne przypadki toksycznej nekrolizy naskórka. Odpowiednia informacja jest już zawarta w ChPL dla produktu MabThera®.</li> </ul>

Źródło informacji	Data	Treść komunikatu / ostrzeżenia / informacji
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych leczenie produktem MabThera® powinno być na stałe przerwane.</li> </ul>
	8.11.2013 [39]	<p><b>Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera® (rytuksymab)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Każdy pacjent przed rozpoczęciem leczenia lekiem MabThera® (rytuksymab) powinien być poddany badaniu przesiewowemu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B.</li> <li>• Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem.</li> <li>• Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (ale bez stwierdzonego aktywnego procesu chorobowego) przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych. Pacjenci ci powinni być monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.</li> </ul>
EMA		<p>Wszystkie informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera® zostały zawarte w kolejnych aktualizacjach do ChPL. W rozdziale 10.1. przedstawiono aktualne informacje dotyczące bezpieczeństwa rytuksymabu (MabThera®) zawarte w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
FDA		<p><b>Komunikat dotyczący produktu rytuksymab (Rituxan) i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów:</b></p> <p><b>Komunikat zbieżny z komunikatem URPL z 09.11.2009 r.</b></p> <p>Producent Biogen Idec zgłasza 3 przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończonej zgonem chorej na reumatoidalne zapalenie stawów. Jest to pierwszy przypadek, w którym wcześniej nie stosowano inhibitora TNF. Wcześniejsze 2 śmiertelne przypadki PLM dotyczyły pacjentów, u których wystąpiły inne możliwe czynniki ryzyka rozwoju PML, w tym nowotwór jamy ustnej i gardła leczony za pomocą chemioterapii i radioterapii i/lub długotrwała limfopenia przed i podczas leczenia produktem Rituxan.</p> <p>Wskaźnik częstości występowania PLM u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów jest niski (3 przypadki na 100 000 eksponowanych osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów), jednak należy pamiętać o takim ryzyku. Pacjenci z nowymi objawami neurologicznymi powinni być konsultowani neurologicznie, a rytuksymab powinien być odstawiony.</p> <p>W komunikacie do lekarzy nadmienia się również o śmiertelnych reakcjach na podanie rytuksymabu jak: zespołu lizy guza, ciężkie reakcje śluzówkowo-skórne i postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML). Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B, zaburzenia rytmu serca są również obserwowane. Pacjenci powinni być obserwowani w kierunku objawów infekcji, jeżeli leki biologiczne i/lub leki modyfikujące przebieg choroby inne niż metotreksat są stosowane jednocześnie. Do częstych działań niepożądanych należy zaliczyć: nadciśnienie tętnicze, nudności, infekcje górnych dróg oddechowych, bóle stawów, świąd i gorączkę.</p> <p><b>Komunikat dotyczący produktu rytuksymab (Rituxan) i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów:</b></p> <p><b>Komunikat zbieżny z komunikatem URPL z 07.11.2008 r.</b></p> <p>Komunikat dotyczący pierwszego śmiertelnego przypadku PLM u pacjenta z reumatoidalnym zapaleniem stawów.</p> <p><b>Komunikat dotyczący postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) w przebiegu leczenia tocznia rumieniowatego układowego</b></p> <p><b>Komunikat zbieżny z komunikatem URPL z 07.11.2008 r.</b></p> <p><b>V.2013</b></p> <p><b>Zaakceptowane zmiany w ChPL Rituxan®:</b></p>

Źródło informacji	Data	Treść komunikatu / ostrzeżenia / informacji
	[47]	<p>U pacjentów leczonych rytuksymabem mogą wystąpić reakcje śluzówkowo-skinne, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. Reakcje te obejmują: pęcherzycę paraneoplastyczną, zespół Stevensa-Johnsona, liszajowate zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry i martwicę toksyczno-rozplywną naskórka. Początek tych reakcji jest zmienny. Istnieją doniesienia o reakcjach w pierwszym dniu ekspozycji na rytuksymab. Należy przerwać terapię u pacjentów, którzy doświadczają poważnych reakcji skórnych. Bezpieczeństwo dotyczące ponownego podania rytuksymabu pacjentom z ciężkimi reakcjami skórnymi nie zostało określone.</p>
	12.VII.2004 [48, 49, 50, 51, 52]	<p><b>Komunikaty dotyczące reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących rytuksymab, łącznie z doniesieniami o przypadkach piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem u pacjentów leczonych z powodu nowotworów hematologicznych:</b></p> <p>Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B z piorunującym zapaleniem wątroby, niewydolnością wątroby, w tym przypadki zakończone śmiercią, może wystąpić u pacjentów leczonych rytuksymabem. Średni czas do rozpoznania zapalenia wątroby u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego wahał się od 4 miesięcy po rozpoczęciu terapii do około miesiąca po podaniu ostatniej dawki.</p> <p>U pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko zakażenia wirusem wątroby typu B, należy wykonać badania profilaktyczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia. Nosiciele tego wirusa oraz pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wywiadzie powinni zostać poddani ścisłej obserwacji w kierunku objawów klinicznych i laboratoryjnych aktywnego zakażenia wirusem wątroby typu B podczas i kilka miesięcy po zakończeniu terapii rytuksymabem.</p>

### 10.3. Wyniki badania MABCUTE

W badaniu MABCUTE przedstawiono wstępne (data odcięcia 16 styczeń 2013 r.) dane dotyczące bezpieczeństwa terapii rytuksymabem s.c., uzyskane z pierwszego etapu badania przed przeprowadzeniem randomizacji, w którym wszyscy pacjenci byli leczeni rytuksymabem w podaniu podskórnym w ramach terapii indukcyjnej, a następnie podtrzymującej (z wyjątkiem pierwszego cyklu terapii indukcyjnej, w którym zastosowano rytuksymab w podaniu dożylnym). Do badania włączono pacjentów z chłoniakiem indolentnym i większość chorych stanowili pacjenci z chłoniakiem grudkowym (61%).

Populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa liczyła 216 chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rytuksymabu w podaniu podskórnym. 70 (32%) spośród 216 pacjentów zakończyło terapię indukcyjną, 122 (57%) pacjentów było w trakcie terapii indukcyjnej, natomiast 24 (11%) pacjentów przerwało terapię indukcyjną. 58 (27%) pacjentów było w trakcie terapii podtrzymującej, natomiast 2 chorych przerwało terapię na etapie leczenia podtrzymującego.

Podczas leczenia działania niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych, odnotowano u 174 (81%) pacjentów. U 70 (32%) pacjentów wystąpiły działania niepożądane o znacznym stopniu nasilenia objawów (3 lub 4 stopień), a ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 44 (20%) pacjentów. Reakcje związane z podaniem leku (ARR) raportowano natomiast u 61 (28%) pacjentów po podaniu jednej dawki rytuksymabu i.v. oraz u 89 (41%) pacjentów po podaniu rytuksymabu s.c. (mediana

(zakres) liczby dawek - 5 (1-11)). Większość reakcji związanych z podaniem leku charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem i była przemijająca oraz spodziewana wraz ze zmianą drogi podania rytuksymabu.

Wśród działań niepożądanych o znacznym nasileniu objawów (4 stopień) dominowały hematologiczne działania niepożądane, które wystąpiły u 25 pacjentów, z czego u 22 chorych była to neutropenia. Tylko w 4 przypadkach neutropenia trwała >14 dni i ustąpiła bez przerywania terapii. Niehematologiczne działania niepożądane w 4 stopniu nasilenia objawów odnotowano u jednego pacjenta (zakrzepica i zatorowość płucna, które ustąpiły po 12 dniach). Wśród działań niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia objawów, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów, raportowano neutropenię (20,4%), gorączkę (16,2%), osłabienie (11,1%), nudności (19,0%), zaparcia (10,6%) oraz biegunkę (10,2%).

Pośród 26 pacjentów, których utracono z badania, u 8 powodem były działania niepożądane (reakcje skórne u 3 pacjentów, u 2 chorych neutropenia, u 2 pacjentów ogólne problemy zdrowotne, natomiast u 1 pacjenta zapalenie przełyku). Odnotowano 2 zgony i żaden z nich nie był w ocenie badaczy związany z otrzymanym leczeniem (jeden pacjent zmarł na odoskrzelowe zapalenie płuc i posocznicę z powodu leukopenii, natomiast drugi chory zmarł z powodu zapalenia mięśnia sercowego).

Tabela 47. Ocena bezpieczeństwa RTX s.c. na podstawie wyników badania MABCUTE

Punkt końcowy	RTX s.c.	
	n/N	%
Utrata z badania z powodu AE	8/216	3,7
Reakcje związane z dożylnym podaniem RTX w 1 cyklu	61/216	28,2
Reakcje związane z podskórnym podaniem RTX w kolejnych cyklach	89/216	41,2
AE w stopniu ≥3	70/216	32,4
Ciężkie AE	44/216	20,4
Zgony	2/216	0,9
Hematologiczne AE w 4 stopniu	25/216	11,6
Niehematologiczne AE w 4 stopniu	1/216	0,5
AE występujące u ≥10% pacjentów:	174/216	80,6
Neutropenia	44/216	20,4
Neutropenia w 4 stopniu	22/216	10,2
Gorączka	35/216	16,2
Osłabienie	24/216	11,1
Nudność	41/216	19,0
Zaparcia	23/216	10,6
Biegunka	22/216	10,2

## 11. Podsumowanie wyników i wnioski końcowe

### 11.1. Wnioski z odnalezionych badań randomizowanych

W badaniu SABRINA oraz SparkThera w celu wykazania, że rytuksymab w podaniu podskórnym jest nie mniej skuteczny 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 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.

#### **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 ( $C_{Trough}$ ) (współczynnik średnich geometrycznych wynosi 1,62 [ $CI_{95\%}$ : 1,36; 1,94]), jak również w odniesieniu do ekspozycji na rytuksymab przedstawionej za pomocą wartości pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w surowicy krwi (AUC) (współczynnik średnich geometrycznych wynosi 1,38 [ $CI_{95\%}$ : 1,24; 1,53]). 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 od rytuksymabu i.v.. Potwierdzają to również wyniki uzyskane po zakończeniu terapii indukcyjnej w odniesieniu do takich punktów końcowych jak odpowiedź na leczenie ogółem (RB=1,07 [0,93; 1,25]), odpowiedź całkowita (RB=1,55 [0,99; 2,48]), progresja choroby (RR=0,34 [0,03; 4,05]), 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 (RR=0,35 [0,05; 2,37]), wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR=1,05 [0,92; 1,20]), ciężkich działań niepożądanych - RR=1,05 [0,55; 2,00] (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 (RR=1,57 [1,17; 2,16]; NNH=3,78 [2,38; 10,68]) oraz reakcji związanych z podaniem leku (RR=1,55 [1,01; 2,40]; NNH=5,65 [2,95; 193,80]). 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, że 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 (RR=0,12 [0,02; 0,68]; NNT=8,17 [4,36; 28,57]). (Tabela 48)

Tabela 48. 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]
<b>Wykazano, że RTX s.c. nie jest gorszy od RTX i.v. (non-inferiority) oraz wyższy od RTX i.v. (superiority)</b>			
Stężenia minimalne [ $C_{704g}$ ]	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
<b>Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść RTX s.c.</b>			
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]
<b>Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść RTX s.c.</b>			
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]
<b>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami</b>			
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/CRi) 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 [0,18; 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 ( $C_{trough}$ ) w terapii podtrzymującej podawanej w schemacie co 2 miesiące (współczynnik średnich geometrycznych wynosi 1,24 [CI<sub>90%</sub>: 1,02; 1,51]), jak również co 3 miesiące (współczynnik średnich geometrycznych wynosi 1,12 [CI<sub>90%</sub>: 0,86; 1,45]) 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 (współczynnik średnich geometrycznych wynosi 1,35 [CI<sub>90%</sub>: 1,23; 1,49] oraz 1,35 [CI<sub>90%</sub>: 1,23; 1,48] odpowiednio). 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 (RR=0,70 [0,29; 1,69]).

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 – RR=1,00 [0,28; 3,54] (w tym działań niepożądanych związanych z leczeniem – RR=1,00 [0,18; 5,56], jak również ciężkich działań niepożądanych – RR=1,00 [0,18; 5,56]), wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR=1,00 [0,84; 1,18]), ciężkich działań niepożądanych – RR=0,82 [0,37; 1,82] (w tym ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem) oraz poważnych działań niepożądanych (RR=1,08 [0,55; 2,12]), 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 (RR=1,95 [1,25; 3,09]; NNH=4,28 [2,66; 12,16]) oraz reakcji związanych z podaniem leku (8,00 [2,73; 24,33]; NNH=3,67 [2,57; 6,14]). 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 49)

Tabela 49. 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

Punkt końcowy		RR [95% CI] Współczynnik [90% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]
<b>Wykazano, że RTX s.c. nie jest gorszy od RTX i.v. (non-inferiority)</b>				
Stężenie minimalne (C <sub>24h</sub> )	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
<b>Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść RTX s.c.</b>				
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]
<b>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami</b>				
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

## 11.2. 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 podskórnym 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.

### 11.3. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W Charakterystyce Produktu Leczniczego MabThera<sup>®</sup> w podaniu podskórnym przedstawiono informacje dotyczące bezpieczeństwa, w tym występowania działań niepożądanych w odniesieniu do stosowania produktu MabThera<sup>®</sup> 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 podskórnym 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). 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.

#### 11.4. 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  $C_{0.5h}$  i AUC na poziomie nie gorszym (*non-inferiority*) niż ten uzyskiwany w przypadku stosowania rytuksymabu w podaniu dożylnym w dawce 375 mg/m<sup>2</sup>. Pomiar stężenia leku mierzony za pomocą parametrów  $C_{120min}$ , 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 objęmią formami podania rytuksymabu w odniesieniu do parametrów  $C_{0.5h}$  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 nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania klinicznego, opornych na chemioterapię lub w drugim lub kolejnym nawrocie po zastosowaniu chemioterapii nie powinno być zalecane, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, podawanych 1 raz w tygodniu.

## 12. Ograniczenia

Wyniki analizy oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej, niemniej jednak uzyskane wyniki stanowią najpełniejsze dostępne informacje o efektywności klinicznej ocenianej interwencji – rytuksymab w podaniu podskórnym (MabThera® s.c.), uwzględniające aktualne dane o profilu bezpieczeństwa produktu MabThera® w Polsce i na świecie.

Podstawowe ograniczenia, które wpływają na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków to:

1. Dwa spośród trzech badań klinicznych uwzględnionych w analizie nie zostały zakończone (SABRINA, MABCUTE). Dodatkowo w przypadku dwóch prac (SparkThera, MABCUTE) analiza opiera się na danych, które zostały opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych, co utrudnia m.in. pełną ocenę wiarygodności metodycznej badań oraz szerszą analizę wyników. Wyniki badania SABRINA opublikowano w formie pełnotekstowej i dotyczą one pierwszej fazy badania, w której oceniano efektywność kliniczną terapii indukcyjnej. Dotychczas brak wyników dla dłuższego okresu obserwacji, aczkolwiek należy zauważyć, że obecny okres obserwacji był wystarczający do przeprowadzenia oceny parametrów farmakokinetycznych, będącej głównym celem badań SABRINA oraz SparkThera.
2. Głównym celem badawczym w pracach SABRINA i SparkThera była ocena parametrów farmakokinetycznych oraz bezpieczeństwa. W badaniach zastosowano podejście zwane *pharmacokinetic-based bridging*, które zakłada, że wykazując, iż rytuksymab w podaniu podskórnym nie jest gorszy niż rytuksymab w podaniu dożylnym w zakresie odpowiednich parametrów farmakokinetyki, wyniki te można odnieść na skuteczność kliniczną (podejście takie jest uprawnione i w oparciu o nie zarejestrowany został przez EMA rytuksymab s.c.). Tylko w badaniu SABRINA przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności rytuksymabu s.c. w oparciu o kliniczne punkty końcowe takie jak: odpowiedź na leczenie oraz progresja choroby.
3. Próba we włączonych badaniach została skalkulowana w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było stężenie leku i była stosunkowo duża liczebnie, biorąc pod uwagę wskaźniki zapadalności na chłoniaka grudkowego, jednakże w przypadku przeprowadzonych analiz w poszczególnych podgrupach (pacjenci z różną wielkością powierzchni ciała) liczba pacjentów uwzględnionych w analizie mogła być niewystarczająca. Drugi etap badania SABRINA jest właściwie zakończony i po koniec 2014 r. należy się spodziewać publikacji zawierającej dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla dodatkowych 280 pacjentów.

4. Nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu s.c. u pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B oraz u wcześniej leczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym podawanych terapii indukcyjnej rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią. Skuteczność rytuksymabu s.c. w tych populacjach została potwierdzona w oparciu o tzw. podejście *clinical bridging*, które zakłada, że potwierdzając skuteczność leku dla jednego ze wskazań, uzyskane wyniki można odnieść do pozostałych subpopulacji pacjentów, w których dany lek może być stosowany (podejście to jest akceptowane przez EMA). Badania dotyczące oceny efektywności klinicznej rytuksymabu s.c. u pacjentów z DLBCL są obecnie prowadzone, ale ich wyniki nie są jeszcze dostępne (przewidywany termin zakończenia pierwszego z nich to sierpień 2016 r.)



## 13. Dyskusja

Niniejsza analiza kliniczna, dotycząca oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego MabThera® s.c. w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, przeprowadzona została zgodnie z wytycznymi AOTM [1] oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [10]. Analiza spełnia również minimalne wymagania dla analiz klinicznych, określone w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [24] oraz Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [26]. W toku prac nad analizą przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, zarówno uniwersalne (Medline, Embase, The Cochrane Library), jak również rejestry badań klinicznych i strony wielu towarzystw naukowych właściwych dla typu ocenianego świadczenia, co zaowocowało identyfikacją trzech randomizowanych badań klinicznych (SparkThera, SABRINA, MABCUTE). W badaniu SparkThera porównano rytuksymab s.c. z rytuksymabem i.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii (pacjenci wcześniej nieleczeni) lub kolejnych linii terapeutycznych (pacjenci po nawrocie choroby) w odniesieniu do parametrów farmakokinetycznych oraz profilu bezpieczeństwa. W pracy SABRINA oceniano parametry farmakokinetyczne, skuteczność oraz bezpieczeństwo rytuksymabu w formie podskórnej względem formy dożylniej w ramach terapii indukcyjnej i 2-letniej terapii podtrzymującej u pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym wcześniej nieleczonych (badanie w toku; obecnie dostępne są wyniki dotyczące terapii indukcyjnej). 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 nieziarniczym, u których wystąpiła oporność na leczenie lub nawrót choroby (badanie w toku; dostępne są wyniki fazy badania przed przeprowadzeniem randomizacji). Dla dwóch prac dostępne są jedynie wyniki opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych (SparkThera i MABCUTE), natomiast w przypadku badania SABRINA opublikowano już wstępne wyniki w postaci pełnego tekstu. 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). Dodatkowo w badaniach SparkThera i MABCUTE nie opisano zastosowanej metody randomizacji. W ocenie wiarygodności z wykorzystaniem skali Jadad jakość tych prac oceniono na 2 punkty, a pracy SABRINA przyznano 3 punkty na 5 możliwych (umiarkowana wiarygodność).

We włączonych do oceny badaniach klinicznych typu *non-inferiority* (SparkThera i SABRINA) pierwszorzędowym punktem końcowym było stężenie minimalne leku (w pracy SABRINA przedstawiono dodatkowo wyniki dotyczące uzyskania odpowiedzi na leczenie). W obu pracach w celu wykazania, że rytuksymab w podaniu podskórnym jest nie mniej skuteczny od rytuksymabu w podaniu dożylnym zastosowano podejście zwane *pharmacokinetic-based bridging*. Podejście to opiera się na założeniu, że wykazanie, iż rytuksymab w podaniu podskórnym nie jest gorszy niż rytuksymab w podaniu dożylnym w zakresie odpowiednich parametrów farmakokinetyki, pozwala na przełożenie tych wyników na skuteczność kliniczną, a zatem jest równoznaczne z wykazaniem, że rytuksymab s.c. jest nie mniej skuteczny od rytuksymabu i.v.. Przyjmując dodatkowo podejście zwane *clinical bridging*, na podstawie wyników uzyskanych w niniejszej analizie można stwierdzić, iż rytuksymab s.c. jest nie mniej skuteczny od rytuksymabu i.v. w odniesieniu do wszystkich subpopulacji, w których badana interwencja może być stosowana zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego MabThera s.c. (podejście takie zostało przyjęte przez EMA w procesie rejestracji rytuksymabu s.c.).

W badaniu SABRINA stwierdzono wyższy odsetek odpowiedzi ogółem oraz odpowiedzi całkowitych u pacjentów leczonych rytuksymabem s.c. względem chorych leczonych rytuksymabem i.v.. Zaobserwowane pomiędzy grupami różnice w odniesieniu do tych punktów końcowych są nieistotne statystycznie, należy mieć jednak na uwadze, że badanie to nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy grupami w tym zakresie.

W ramach analizy przeprowadzono bardzo szeroką analizę bezpieczeństwa, którą oparto na wynikach wszystkich odnalezionych pierwotnych badań klinicznych, niezależnie od metodyki i rodzaju badania klinicznego. Dodatkowo rozszerzono ją zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Rytuksymab w podaniu dożylnym cechuje się akceptowalnym klinicznie profilem bezpieczeństwa, jest stosowany w praktyce klinicznej od wielu lat i jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Na podstawie wyników odnalezionych badań klinicznych można stwierdzić, że profil bezpieczeństwa obu form podania rytuksymabu jest zbliżony. Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz poważnych działań niepożądanych. W badaniach dotyczących rytuksymabu w podaniu podskórnym nie raportowano wystąpienia żadnych niespodziewanych działań niepożądanych ani nowych, klinicznie znaczących, zdarzeń. Wykazano, że rytuksymab s.c. istotnie statystycznie zwiększa ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz reakcji związanych z podaniem leku, takich jak rumień w miejscu podania czy wysypka. Większość tych reakcji to zdarzenia miejscowe, odwracalne o łagodnym nasileniu, a żadna z tych reakcji nie doprowadziła do konieczności zakończenia terapii. W pracy Shpilberg 2013 [53] autorzy wskazują, że pomimo ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych

z podaniem rytuksymabu podskórnym, nasilenie ich objawów jest mniejsze niż zdarzeń związanych z infuzją dożylną. W badaniu SABRINA z kolei wykazano, że rytuksymab i.v. w porównaniu do rytuksymabu s.c. w terapii indukcyjnej zwiększa ryzyko konieczności modyfikacji leczenia z powodu działań niepożądanych w kolejnych cyklach terapii. Pomimo dość wysokiego odsetka pacjentów, u których raportowano wystąpienie działań niepożądanych, stosunkowo niewielu pacjentów utracono z badania z tego powodu oraz niewielu pacjentów przerwało leczenie z tego powodu. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa odnaleziono wyłącznie komunikaty i informacje dotyczące bezpieczeństwa dla rytuksymabu w podaniu dożylnym (głównie dotyczące działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, którzy byli leczeni rytuksymabem). Nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu w podaniu podskórnym. Ta forma podania leku dopiero niedawno została dopuszczona do obrotu i stosowana była do tej pory wyłącznie w ramach badań klinicznych.

W ramach niniejszej analizy poszukiwano również przeglądów systematycznych oraz raportów HTA dotyczących ocenianej interwencji, a w przypadku ich braku – innych opracowań wtórnych. W 2 odnalezionych opracowaniach wtórnych (nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego) nie włączono innych randomizowanych badań klinicznych niż te uwzględnione w niniejszej analizie. Wyniki odnalezionych prac są zbieżne z wynikami analizy, która jest jednak opracowaniem pełniejszym, opartym na przeglądzie systematycznym oraz aktualniejszym i uwzględnia doniesienia naukowe opublikowane w ostatnich miesiącach, czyli w okresie poprzedzającym dopuszczenie produktu MabThera® s.c. do obrotu przez EMA (data ostatniego przeszukania: 21 marzec 2014 r.).

Produkt MabThera® w podaniu podskórnym został zarejestrowany i dopuszczony do stosowania na terenie Unii Europejskiej we wszystkich wskazaniach, w których stosowany może być produkt MabThera® w podaniu dożylnym w odniesieniu do terapii chłoniaków nieziarniczych, z wyjątkiem monoterapii w leczeniu indukcyjnym wcześniej leczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Stosowanie produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania klinicznego, opornych na chemioterapię lub w drugim lub kolejnym nawrocie po zastosowaniu chemioterapii nie powinno być zalecane, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych, podawanych 1 raz w tygodniu.

Terapia rytuksymabem w podaniu podskórnym ze względu na znacznie krótszy czas podania jest bardziej dogodna dla pacjentów i powinna generować również oszczędności po stronie świadczeniodawców (mniejsze zużycie zasobów), a co za tym idzie również po stronie płatnika za świadczenia zdrowotne. Ocenia się, iż skrócenie czasu terapii poprzez zastąpienie administracji dożylnej podaniem podskórnym powinno również wpłynąć na poprawę jakości życia pacjentów. [53] Terapia rytuksymabem w podaniu podskórnym jest również bardziej dogodna do prowadzenia

w warunkach ambulatoryjnych, szczególnie w przypadku stosowania monoterapii rytuksymabem lub w terapii skojarzonej rytuksymabu z doustną chemioterapią. Obecnie w Polsce chemioterapia ambulatoryjna jest coraz częściej stosowana i zalecana ze względu na to, iż powoduje zwiększanie dostępności (zmniejszanie kolejek) do świadczeń udzielanych w lecznictwie zamkniętym dla chorych onkologicznych. Podjęcie decyzji o refundacji rytuksymabu w formie podskórnej powinno wygenerować oszczędności w systemie opieki zdrowotnej, co wykazano w analizie Bax 2013 w warunkach holenderskich [2].

W pracy Bittner 2012 [54] wskazuje się, że pewien problem stanowiło podanie dużej objętości leku w formie podskórnej, które jest wymagane w terapii przeciwciałami monoklonalnymi u pacjentów onkologicznych. Problem ten został rozwiązany poprzez zastosowanie rekombinowanej ludzkiej hialuronidazy (rHuPH20), która umożliwia podanie podskórne preparatu o objętości większej niż 2 ml poprzez zwiększenie dyspersji i absorpcji substancji, które są podawane podskórnie w tym samym czasie.

## 14. Bibliografia

### Problem zdrowotny, interwencje, metodyka

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](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf)
2. Bax P., Postma M.J. Cost-minimization of mabthera intravenous versus subcutaneous administration. *Value in Health* 2013 16:7 (A390-A391).
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera® -  
[http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki\\_lekow/mabthera\\_\\_.pdf](http://www.roche.pl/fmfiles/re7190002/charakterystyki_lekow/mabthera__.pdf)
4. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB, Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions, *Ann Mem Med.* 1997; 126: 376-380
5. CPMP. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. *Br J Clin Pharmacol* 2001, 52, 223-228
6. Deptała A. Jak leczyć chorego z rozpoznaniem de novo chłoniakiem grudkowym? *Hematologia* 2010; 1, nr 4: 320-329
7. Dreylling 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. EMA -  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=documents/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003658.sjsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=documents/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003658.sjsp)
9. Gajewski P. (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2012.
10. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011 - www.cochrane-handbook.org.*
11. 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#](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx#)
12. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12
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: Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 - [http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?\\_mod=hcdmod&\\_op=lista&id=70](http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=lista&id=70)
  18. 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>
  19. PracowniaHTA. Analiza problemu decyzyjnego. Rytuksymab (MabThera®) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B. PracowniaHTA – kwiecień 2014 r.
  20. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Leczenie chłoniaków niezłazniczych 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\\_%5BRituksymab%5D\\_DLBCCL.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-09-2012-MabThera/AOTM_OT_0448_Mabthera_%5BRituksymab%5D_DLBCCL.pdf)
  21. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii - <http://epid.col.waw.pl/krn/>
  22. Rekomendacja nr 7/2012 Prezesa AOTM z dnia 27 lutego 2012 r. – MabThera® - [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2012\\_SRP/R-09-2012-MabThera/RP\\_7\\_2012\\_MabThera.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-09-2012-MabThera/RP_7_2012_MabThera.pdf)
  23. 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>
  24. 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>
  25. 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.
  26. 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.)

## Badania kliniczne włączone do analizy

27. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014 Mar;15(3):343-52.
28. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et al. Pharmacokinetics, safety, and overall response rate achieved with subcutaneous rituximab plus chemotherapy were comparable to those with intravenous administration in the first-line treatment of patients with follicular lymphoma: Stage 1 results of the phase 3 sabrina study (BO22334). *Hematological Oncology* (2013) 31 SUPPL 1 (161):194.
29. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, et al. Pharmacokinetics (PK), safety and overall response rate (ORR) achieved with subcutaneous (SC) administration of rituximab in combination with chemotherapy were comparable to those achieved with intravenous (IV) administration in patients (PTS) with follicular lymphoma (FL) in the first-line setting: Stage 1 results of the phase III sabrina study (BO22334). *Blood* (2012) 120:21.
30. Salar A, Avivi I, Larouche J, et al. Final results of the BP22333 study demonstrate noninferior pharmacokinetics and safety of subcutaneous versus intravenous rituximab as maintenance therapy in follicular lymphoma. *Hematological Oncology* (2013) 31 SUPPL 1 (161-162).
31. Salar A, Avivi I, Larouche J-F, et al. Final results of the BP22333 study demonstrate non-inferior pharmacokinetics (PK) and safety of subcutaneous (SC) administration of rituximab compared with intravenous (IV) administration as maintenance therapy in patients with follicular lymphoma (FL). *Blood* (2012) 120:21; abstract 1641.

32. Rule S, Briones J, Michele Carella A, et al. A randomized comparison of maintenance therapy with subcutaneous rituximab for 2 years versus until progression in patients with indolent non-hodgkin's lymphoma: Interim safety data from the mabcute study. *Blood* (2013) 122:21; 3052.

### Poszerzona analiza bezpieczeństwa

33. URPL - [http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/Mabthera\\_02%2004%202007.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/Mabthera_02%2004%202007.pdf)
34. URPL -  
[http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty\\_lecznicze/PIKomunikatyArch/DDL\\_MabThera\\_PML\\_final\\_OK.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty_lecznicze/PIKomunikatyArch/DDL_MabThera_PML_final_OK.pdf)
35. URPL - [http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2009/Mabthera\\_PML\\_9%2011%202009\\_final.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/2009/Mabthera_PML_9%2011%202009_final.pdf)
36. URPL -  
[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1819/original/MabThera\\_DDL\\_final.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1819/original/MabThera_DDL_final.pdf)
37. URPL -  
[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1896/original/DDL\\_MabThera\\_wersja\\_0\\_0\\_5AUG2011\\_clean\\_2popr\\_podpis.pdf?1312448983](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1896/original/DDL_MabThera_wersja_0_0_5AUG2011_clean_2popr_podpis.pdf?1312448983)
38. URPL -  
[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/4315/original/DHPC\\_MabThera\\_Final.pdf?1366368930](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4315/original/DHPC_MabThera_Final.pdf?1366368930)
39. URPL -  
[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/4909/original/MabThera\\_DHPC\\_HBV.pdf?1383903905](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4909/original/MabThera_DHPC_HBV.pdf?1383903905)
40. FDA -  
<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM187792.pdf>
41. FDA -  
<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM134165.pdf>
42. FDA -  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150747.htm>
43. FDA -  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm124345.htm>
44. FDA -  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126519.htm>
45. FDA -  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm094994.htm>
46. FDA -  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm187791.htm>
47. FDA - <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm328041.htm>
48. FDA -  
<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM166522.pdf>
49. FDA - <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm241941.htm>
50. FDA -  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166521.htm>

51. FDA – <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm328041.htm>
52. FDA - <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm369846.htm>

### Opracowania wtórne włączone do analizy

53. Shpilberg O, Jackisch C. Subcutaneous administration of rituximab (Mabthera) and trastuzumab (Herceptin) using hyaluronidase. *Br J Cancer*. 2013 Sep 17;109(6):1556-61.
54. Bittner B, Schmidt J. Subcutaneous administration of monoclonal antibodies in oncology as alternative to established intravenous infusion: A review. *Pharmazeutische Industrie* (2012) 74:4 (638-643).

### Doniesienia naukowe wykluczone z analizy

55. Ardigo M, De Felice C, Berardesca E. Treatment of CD20(+) B-cell cutaneous lymphomas using intralesional rituximab. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2009) 60:3 SUPPL 1 (AB7).
56. Assouline S, Buccheri V, Delmer A, et al. Subcutaneous rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide for patients with CLL: Initial results of a phase Ib study (sawyer [BO25341]) show non-inferior pharmacokinetics and comparable safety to that of intravenous rituximab. *Blood* (2012) 120:21.
57. Assouline S, Buccheri V, Delmer A, et al. Subcutaneous (SC) rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide (FC) for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Initial results of a phase Ib study (sawyer [BO25341]) show noninferior pharmacokinetics (PK) and comparable safety to that of intravenous (IV) rituximab. *Hematological Oncology* (2013) 31 SUPPL 1 (248).
58. Aue G, Lindorfer MA, Beum PV, et al. Fractionated subcutaneous rituximab is well-tolerated and preserves CD20 expression on tumor cells in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2010 Feb;95(2):329-32.
59. Kolstad A, Kumari S, Kvalheim G, et al. A novel cancer vaccine strategy in previously untreated patients with stage III/IV follicular lymphoma generates tumor-reactive T cells and clinical response. *Blood* (2010) 116:21.
60. Macchia L, Vacca M, Lotti A, et al. A new subcutaneous protocol for persistent desensitisation to Rituximab. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 67 SUPPL 96 (647-648).
61. Salar A, Bouabdallah R, Follows G, et al. Final results of stage 1 of a phase Ib study to investigate the pharmacokinetics (pk), safety, and tolerability of sub-cutaneous rituximab in follicular lymphoma (fl) as part of maintenance treatment. *Haematologica* 2012;97(S1): abstract 0794.
62. Salar A, Bouabdallah R, McIntyre C, Sayyed P, Bittner B. A two-stage phase Ib study to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of subcutaneous rituximab in patients with follicular lymphoma as part of maintenance treatment. *Blood* (2010) 116:21; abstract 2858.
63. Siebenand S. [Rituximab: Subcutaneous is also possible.] [Article in German]. *Pharmazeutische Zeitung* (2013) 158:5.
64. Tobinai K. Subcutaneous rituximab: a practical approach? *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):254-5.



## 15. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania: C82, C83 i C85 [17].....	22
Tabela 2. Zaawansowanie kliniczne chłoniaków nieziarniczych wg klasyfikacji z Ann Arbor [9] .....	23
Tabela 3. Liczba zachorowań i zgonów z powodu nieziarniczego chłoniaka grudkowego (kod C82 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [21] .....	27
Tabela 4. Liczba zachorowań i zgonów z powodu nieziarniczego chłoniaka rozlanego (kod C83 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [21] .....	28
Tabela 5. Liczba zachorowań i zgonów z powodu nieziarniczego chłoniaka - postać inna i nieokreślona (kod C85 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [21].....	29
Tabela 6. Liczba zachorowań z powodu nieziarniczego chłoniaka grudkowego (kod C82 wg ICD-10) w 2011 r. w Polsce w podziale na grupy wiekowe [21].....	29
Tabela 7. Liczba zachorowań z powodu nieziarniczego chłoniaka rozlanego (kod C83 wg ICD-10) w 2011 r. w Polsce w podziale na grupy wiekowe [21] .....	29
Tabela 8. 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] .....	30
Tabela 9. Liczba nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na lata 2012-2016 .....	31
Tabela 10. Liczba nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka rozlanego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na lata 2012-2016 .....	32
Tabela 11. Międzynarodowe wskaźniki rokownicze chłoniaka grudkowego FLIPI oraz FLIPI2 [6, 15].....	35
Tabela 12. Międzynarodowy Indeks Progностyczny (IPI) dla chorych na DLBCL [16].....	37
Tabela 13. Wskazania do rozpoczęcia terapii u chorych na FL według GELF i BNL [15] .....	40
Tabela 14. Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83) .....	47
Tabela 15. Program lekowy „Rytuksymab s.c. w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze” (ICD 10: C.82, C.83) – proponowany zakres nowego programu lekowego.....	49
Tabela 16. Warunki objęcia refundacją w Polsce produktów leczniczych zawierających rytuksymab [18].....	50

Tabela 17. Rozpoznanie według ICD-10, w których rytuksymab jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.51 do Obwieszczenia MZ) [18].....	51
Tabela 18. Zestawienie dotyczące charakterystyki produktu leczniczego MabThera® s.c. oraz MabThera i.v. [3] .....	53
Tabela 19. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania .....	64
Tabela 20. Zestawienie odnalezionych opracowań wtórnych.....	70
Tabela 21. Charakterystyka badania SABRINA [26, 27, 28].....	76
Tabela 22. Charakterystyka badania SparkThera [29, 30].....	79
Tabela 23. Charakterystyka badania MABCUTE [31] .....	81
Tabela 24. Wartości średniej $C_{120\text{mg}}$ i AUC dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych.....	84
Tabela 25. Wartości średniej geometrycznej $C_{120\text{mg}}$ i AUC dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych – analiza w podgrupach .....	84
Tabela 26. Zgony dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych.....	85
Tabela 27. Progresja choroby dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych .....	86
Tabela 28. Odpowiedź na leczenie dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych .....	87
Tabela 29. Odpowiedź na leczenie dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych – analiza w podgrupach.....	88
Tabela 30. Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych.....	89
Tabela 31. Utrata pacjentów z badania z powodu AE dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych.....	89
Tabela 32. Modyfikacja terapii dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych .....	90
Tabela 33. Działania niepożądane dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych .....	91

Tabela 34. Poszczególne AE o częstotliwości występowania >10% w jednej z grup dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych .....	92
Tabela 35. Poszczególne AE występujące z częstością >2% w stopniu nasilenia objawów $\geq 3$ dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych.....	93
Tabela 36. Poszczególne reakcje związane z podaniem leku o częstotliwości występowania $\geq 5\%$ dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych.....	94
Tabela 37. Działania niepożądane dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych – analiza w podgrupach.....	95
Tabela 38. Wartości średniej geometrycznej $C_{175\text{ng}}^{\text{ough}}$ i AUC dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby .....	98
Tabela 39. Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby .....	98
Tabela 40. Utrata pacjentów z badania z powodu AE dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby .....	99
Tabela 41. Modyfikacja lub przerwanie terapii dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby ....	99
Tabela 42. Działania niepożądane dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby ..	101
Tabela 43. AE w stopniu 3/4 występujące u >1 pacjenta w jednej z grup dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby .....	101
Tabela 44. Reakcje anafilaktyczne ogółem oraz poszczególne reakcje anafilaktyczne występujące u co najmniej 5 pacjentów w jednej z grup zgodnie z klasyfikacją MedDRA dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii podtrzymującej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych lub po nawrocie choroby .....	102
Tabela 45. Działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestacyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią .....	113

Tabela 46. Komunikaty bezpieczeństwa / ostrzeżenia lub ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera® .....	122
Tabela 47. Ocena bezpieczeństwa RTX s.c. na podstawie wyników badania MABCUTE.....	126
Tabela 48. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania RTX s.c. vs RTX i.v. w terapii indukcyjnej u pacjentów z FL wcześniej nieleczonych.....	129
Tabela 49. 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 ..	131
Tabela 50. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed).....	150
Tabela 51. Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier Science BV).....	151
Tabela 52. Wyszukiwanie w The Cochrane Library.....	151
Tabela 53. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej.....	152
Tabela 54. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia .....	156
Tabela 55. Wynik wyszukiwania badań klinicznych w rejestrze ClinicalTrials.gov .....	157
Tabela 56. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii .....	159
Tabela 57. Formularz do oceny badań randomizowanych w skali Jadad .....	159
Tabela 58. Formularz ekstrakcji charakterystyki badania klinicznego.....	160
Tabela 59. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych.....	161
Tabela 60. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych .....	161
Tabela 61. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla opracowań wtórnych .....	161

## 16. Spis rysunków

Rysunek 1. Liczba nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na kolejne lata .....	31
Rysunek 2. Liczba nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka rozlanego w Polsce w latach 1999-2011 oraz prognoza na kolejne lata .....	32
Rysunek 3. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).....	68

## 17. Aneks

### 17.1. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji

Wyszukiwanie publikacji w trzech najważniejszych bazach informacji medycznej przeprowadzono 16 grudnia 2013 roku, uzyskując 757 doniesień naukowych w bazie Medline (Tabela 50), 3 564 prace w bazie Embase (Tabela 51) oraz 35 pozycji bibliograficznych w The Cochrane Library (w tym: 26 przeglądów systematycznych opracowanych przez The Cochrane Collaboration, 1 inny przegląd, 5 badań klinicznych oraz 2 analizy ekonomiczne, a także 1 grupę Cochrane) (Tabela 52). Pozostałe źródła informacji medycznej przeszukano w dniu 27 stycznia 2014 roku, uzyskując łącznie 1 529 pozycji bibliograficznych (wraz z powtórzeniami) (Tabela 53).

Ponowne przeszukanie wszystkich źródeł informacji medycznej z wykorzystaniem tych samych strategii wyszukiwania przeprowadzono 21 marca 2014 r. w celu aktualizacji wyników wyszukiwania, odnajdując (na podstawie analizy odnalezionych dodatkowych abstraktów i tytułów) 3 dodatkowe doniesienia naukowe spełniające kryteria włączenia do analizy.

Tabela 50. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		16.XII.2013	21.III.2014
#15	#13 AND #14	757	801
#14	subcutaneous OR SC OR SQ OR "sub-cu" OR "sub-Q" OR s.c. OR subcut OR subcutaneously OR subcut*	795814	810771
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	12416	12902
#12	mabthera	11526	12087
#11	"CD20 antibody"	835	850
#10	anti-CD20	2617	2686
#9	rituksymab	1	1
#8	rituximabum	0	0
#7	rituximabl	0	0
#6	IDEC-102	6	6
#5	IDEC-C288	11626	12087
#4	rituxan	11650	12112
#3	rituxin	1	1

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		16.XII.2013	21.III.2014
#2	rituximab	11619	12080
#1	"rituximab" [Supplementary Concept]	7617	7902

Tabela 51. Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier Science BV)

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		16.XII.2013	21.III.2014
#14	#12 AND #13	3,564	3,708
#13	subcutaneous OR SC OR SQ OR "sub-cu" OR "sub-Q" OR s.c. OR subcut OR subcutaneously OR subcut*	660,539	675,563
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	38,252	40,642
#11	'cd20 antibody'/exp OR 'cd20 antibody'	3,471	3,582
#10	'anti cd20'	3,901	4,134
#9	rituksymab	1	1
#8	rituximabum	0	0
#7	rituximabi	0	0
#6	'idec 102'	1	1
#5	'idec c2b8'/exp OR 'idec c2b8'	35,623	37,882
#4	'rituxan'/exp OR rituxan	35,641	37,900
#3	'rituxin'/exp OR rituxin	35,616	37,875
#2	'mabthera'/exp OR mabthera	35,625	37,884
#1	'rituximab'/exp OR rituximab	36,412	38,717

Tabela 52. Wyszukiwanie w The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		16.XII.2013	21.III.2014
#14	#12 AND #13	35	52
#13	subcutaneous OR SC OR SQ OR "sub-cu" OR "sub-Q" OR s.c. OR subcut OR subcutaneously OR subcut*	19780	21801
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	807	960
#11	"CD20 antibody"	33	39
#10	anti-CD20	86	95
#9	rituksymab	0	0
#8	rituximabum	1	1

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		16.XII.2013	21.III.2014
#7	rituximabi	0	0
#6	IDEC-102	1	1
#5	IDEC-C2B8	12	12
#4	rituxan	28	28
#3	rituxin	1	1
#2	mabthera	47	48
#1	rituximab	784	936

Tabela 53. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik	
		27.I.2014	21.III.2014
Strony agencji HTA, w tym wybrane instytucje zrzeszone w INAHTA oraz pozostałe bazy i organizacje			
Trip Database	{mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin} AND lymphoma AND (subcutaneous OR SC OR SQ OR "sub-cu" OR "sub-Q" OR s.c. OR subcut OR subcutaneously OR subcut*)#	590	635
NGC (National Guideline Clearinghouse)	mabthera rituximab rituxan rituxin	1 42 42 0	1 43 43 0
SIGN (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	Wyszukiwanie na stronie SIGN w zakładce Guidelines	0	0
INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)	mabthera rituximab rituxan rituxin	1 4 0 0	1 4 0 0
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	{mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin} AND (subcutaneous OR SC OR SQ OR sub-cu OR sub-Q OR s.c. OR subcut OR subcutaneously OR subcut*)	3	3



Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik	
		27.I.2014	21.III.2014
NETSCC, HTA - NIHR <i>Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>	{mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin} AND (subcutaneous OR SC OR SQ OR sub-cu OR sub-Q OR s.c. OR subcut OR subcutaneously OR subcut*)	0	0
NICE ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )	mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin	111	114
CADTH ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )	mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin	14	14
SMC ( <i>Scottish Medicines Consortium</i> ); NHS Scotland	mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin	17	17
NIHR-HSC ( <i>National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre</i> )	mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin	17	17
AOTM ( <i>Agencja Oceny Technologii Medycznych</i> )	mabthera rituximab rituxan rituxin rytuksymab	17 6 0 0 21	17 6 0 0 23
HAS ( <i>Haute Autorite de Sante</i> )	mabthera rituximab rituxan rituxin	43 77 1 0	45 80 0 0
PBAC ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ); <i>Australian Government - Department of Health and Ageing</i>	Wyszukanie na stronie PBAC dla rytuksymabu w zakładce <i>Public Summary Documents by Product</i>	4	4
<b>Strony rejestrów badań klinicznych</b>			
Rejestr badań klinicznych <i>ClinicalTrials.gov</i>	{mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin} AND (subcutaneous OR SC OR SQ OR sub-cu OR sub-Q OR s.c. OR subcut OR subcutaneously OR subcut*) AND lymphoma#	165	187

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik	
		27.I.2014	21.III.2014
Rejestr badań RCT ISRCTN Register ( <i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Register</i> )	mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin	60	60
<b>Strony towarzystw naukowych właściwych dla typu ocenianego świadczenia</b>			
ASCO ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> ) ( <a href="http://www.asco.org/quality-guidelines/guidelines">http://www.asco.org/quality-guidelines/guidelines</a> ; <a href="http://meetinglibrary.asco.org/abstracts">http://meetinglibrary.asco.org/abstracts</a> )	Wyszukanie na stronie ASCO w zakładce <i>Guidelines</i>	0	0
	rituximab (wyszukanie na stronie ASCO w zakładce <i>Abstracts - ASCO Annual Meeting 2009-2013</i> )	182	182
NCCN ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ) ( <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp</a> )	Wyszukanie na stronie NCCN (NCCN Guidelines®)	1	1
ESMO ( <i>European Society for Medical Oncology</i> ) ( <a href="http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines">http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines</a> )	Wyszukiwanie na stronie ESMO	2	2
ACS ( <i>American Cancer Society</i> ) ( <a href="http://www.cancer.org">www.cancer.org</a> )	Wyszukanie na stronie ACS	0	0
ASH ( <i>American Society of Hematology</i> ) ( <a href="http://www.hematology.org/">http://www.hematology.org/</a> )	Wyszukanie na stronie ASH	0	0
LLS ( <i>The Leukemia &amp; Lymphoma Society</i> ) ( <a href="http://www.lls.org">http://www.lls.org</a> )	Wyszukanie na stronie LLS	0	0
Lymphoma Association ( <a href="http://www.lymphomas.org.uk/">http://www.lymphomas.org.uk/</a> )	Wyszukanie na stronie Lymphoma Association	0	0
LRF ( <i>Lymphoma Research Foundation</i> ) ( <a href="http://www.lymphoma.org">www.lymphoma.org</a> )	Wyszukanie na stronie LRF	0	0
LC ( <i>Lymphoma Coalition</i> ) ( <a href="http://www.lymphomacoalition.org/">http://www.lymphomacoalition.org/</a> )	Wyszukanie na stronie LC	0	0
PTO ( <i>Polskie Towarzystwo Onkologiczne</i> ) ( <a href="http://www.pto.med.pl/">http://www.pto.med.pl/</a> )	Wyszukanie na stronie PTO, w tym w zakładce „Badania kliniczne”	0	0
PTOK ( <i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i> ) ( <a href="http://ptok.pl/strona_glowna">http://ptok.pl/strona_glowna</a> )	Wyszukanie na stronie PTOK	0	0

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik	
		27.I.2014	21.III.2014
PTHIT (Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów) ( <a href="http://pthit.pl/">http://pthit.pl/</a> )	Wyszukanie na stronie PTHIT	0	0
<b>Strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych</b>			
URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)	Wyszukanie dla produktu leczniczego MabThera w zakładce "Komunikaty bezpieczeństwa"	7	7
EMA (Europejska Agencja Leków – <i>European Medicines Agency</i> )	Wyszukanie dla produktu leczniczego MabThera subcutaneous	28	28
FDA (agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – <i>Food and Drug Administration</i> )	mabthera rituximab rituxan rituxin (wyszukanie na stronie FDA w zakładce <i>Recalls, Market Withdrawals, &amp; Safety Alerts</i> )	0 2 2 0	0 2 2 0
	mabthera rituximab rituxan rituxin (wyszukanie na stronie FDA w zakładce <i>MediWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program</i> )	0 26 23 0	0 26 23 0

# - zastosowano strategię wyszukiwania o niższej czułości ze względu na stosunkowo dużą liczbę pozycji uzyskiwanych przy użyciu strategii wyszukiwania stosowanej w pozostałych bazach informacji medycznej

## 17.2. Wytyczne i rekomendacje kliniczne oraz rekomendacje finansowe

Zestawienie odnalezionych wytycznych i rekomendacji klinicznych oraz rekomendacji i decyzji finansowych w ocenianym wskazaniu dla rytuksymabu w podaniu podskórnym przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [19].

### 17.3. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Tabela S4. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
1.	Ardigo M, De Felice C, Berardesca E.	Treatment of CD20(+) B-cell cutaneous lymphomas using Intralesional rituximab.	Journal of the American Academy of Dermatology (2009) 60:3 SUPPL 1 (AB7).	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja – RTX w podaniu doguzowym (intralesional)
2.	Assouline S, Buccheri V, Delmer A, et al.	Subcutaneous rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide for patients with CLL: Initial results of a phase Ib study (sawyer [BO25341]) show non-inferior pharmacokinetics and comparable safety to that of intravenous rituximab.	Blood (2012) 120:21.	Niezgodna z kryteriami włączenia populacja – pacjenci z PBL
3.	Assouline S, Buccheri V, Delmer A, et al.	Subcutaneous (SC) rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide (FC) for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Initial results of a phase Ib study (sawyer [BO25341]) show noninferior pharmacokinetics (PK) and comparable safety to that of intravenous (IV) rituximab.	Hematological Oncology (2013) 31 SUPPL 1 (248).	Niezgodna z kryteriami włączenia populacja – pacjenci z PBL
4.	Aue G, Lindorfer MA, Beum PV, et al.	Fractionated subcutaneous rituximab is well-tolerated and preserves CD20 expression on tumor cells in patients with chronic lymphocytic leukemia.	Haematologica 2010 Feb;95(2):329-32.	Niezgodna z kryteriami włączenia populacja – pacjenci z PBL
5.	Kolstad A, Kumari S, Kvalheim G, et al.	A novel cancer vaccine strategy in previously untreated patients with stage III/IV follicular lymphoma generates tumor-reactive T cells and clinical response.	Blood (2010) 116:21.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja – RTX w podaniu doguzowym (intralesional)
6.	Macchia L, Vacca M, Lotti A, et al.	A new subcutaneous protocol for persistent desensitisation to Rituximab.	Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 67 SUPPL. 96 (647-648).	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja – RTX s.c. stosowany w niskich dawkach co 2 dni w celu odczulenia
7.	Salar A, Bouabdallah R, Follows G, et al.	Final results of stage 1 of a phase Ib study to investigate the pharmacokinetics (pk), safety, and tolerability of sub-cutaneous rituximab in follicular lymphoma (fl) as part of maintenance treatment.	Haematologica 2012;97(S1): abstract 0794.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja – RTX s.c. w dawkowaniu innym niż określony w ChPL
8.	Salar A, Bouabdallah R, McIntyre C, Sayyed P, Bittner B.	A two-stage phase Ib study to investigate the pharmacokinetics, safety and tolerability of subcutaneous rituximab in patients with follicular lymphoma as part of maintenance treatment.	Blood (2010) 116:21; abstract 2858.	Niezgodna z kryteriami włączenia interwencja – RTX s.c. w dawkowaniu innym niż określony w ChPL
9.	Siebenand S.	[Rituximab: Subcutaneous is also possible.] [Article in German].	Pharmazeutische Zeitung (2013) 158:5.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka pracy – komunikat prasowy dotyczący badania SABRINA
10.	Tobinai K.	Subcutaneous rituximab: a practical approach?	Lancet Oncol. 2014 Mar;15(3):254-5.	Niezgodna z kryteriami włączenia metodyka pracy – komentarz do badania SABRINA

## 17.4. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych

W ramach analizy klinicznej przeszukano dwa ogólne rejestry badań klinicznych – rejestr ClinicalTrials.gov oraz ISRCTN Register w celu odnalezienia odpowiednich rekordów dotyczących randomizowanych oraz nierandomizowanych badań klinicznych dla produktu leczniczego MabThera® podawanego podskórnie. Pozwoliło to na ocenę i zmniejszenie ryzyka błędu publikacji, a co za tym idzie prawdopodobieństwa nieprawidłowego odczytania wyników przeglądu wynikającego z uwzględnienia jedynie badań, których wyniki zostały opublikowane.

W rejestrze randomizowanych badań klinicznych ISRCTN Register nie odnaleziono żadnego badania RCT, które spełniałoby kryteria włączenia do analizy klinicznej określone w rozdziale 4.2.

W rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov odnaleziono natomiast 4 randomizowane badania kliniczne w toku (w tym SABRINA oraz MABCUTE, w przypadku których opublikowano już wstępne wyniki) oraz 3 nierandomizowane jednoramienne badania kliniczne w toku (wszystkie badania w trakcie rekrutacji pacjentów i ich zakończenie planowane jest w latach 2016-2019) oceniające efektywność kliniczną rytuksymabu podawanego podskórnie u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, niezłośliwym chłoniakiem indolentnym lub agresywnym chłoniakiem B-komórkowym. Odnaleziono również jedno badanie RCT, które zostało zakończone, aczkolwiek jego wyniki opublikowano jak dotychczas jedynie w formie abstraktów konferencyjnych (SparkThera / badanie BP22333). (Tabela 55)

Tabela 55. Wynik wyszukiwania badań klinicznych w rejestrze ClinicalTrials.gov

NCT Number (skronim / numer badania)	Status	Tytuł	N / populacja	Interwencja	Data rozpoczęcia / planowana data zakończenia badania
<b>Badania randomizowane</b>					
NCT00930514 (SparkThera / BP22333)	Badanie zakończone	A Two Stage Phase Ib Study to Investigate the Pharmacokinetics and Tolerability of Rituximab Subcutaneous Formulation in Pats With Follicular Lymphoma as Part of Maintenance Treatment	281 / FL	RTX i.v. vs RTX s.c. (różne dawki)	IX.2009 / I.2014
NCT01200758 (SABRINA / BO22334)	W trakcie rekrutacji pacjentów	A Two-stage Phase III, International, Multi-center, Randomized, Controlled, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Rituximab SC in Combination With CHOP or CVP Versus Rituximab IV in Combination With CHOP or CVP in Patients With Previously Untreated Follicular Lymphoma Followed by Maintenance Treatment With Either Rituximab SC or Rituximab IV	405 / FL	RTX i.v. 375 mg/m <sup>2</sup> vs RTX s.c. 1 400 mg	II.2011 / XI.2017

NCT Number (akronim / numer badania)	Status	Tytuł	N / populacja	Interwencja	Data rozpoczęcia / planowana data zakończenia badania
NCT01461928 (MABCLUTE / MO25455)	W trakcie rekrutacji pacjentów	A Study Comparing Maintenance Subcutaneous MabThera/Rituxan (Rituximab) With Observation Only In Patients With Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma Who Had Responded to MabThera-Based Immunochemotherapy Induction and Two Years of Maintenance With Subcutaneous MabThera	700 / NHL	RTX s.c. vs obserwacja	XII.2011 / III.2019
NCT01649856 (MO28107; MabEase)	W trakcie rekrutacji pacjentów	A Comparative, Randomized, Parallel-group, Multi-centre, Phase IIIB Study to Investigate the Efficacy of Subcutaneous (SC) Rituximab Versus (IV) Rituximab Both In Combination With CHOP (R-CHOP) in Previously Untreated Patients With CD20 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)	600 / DLBCL	RTX i.v. 375 mg/m <sup>2</sup> vs RTX s.c. 1 400 mg	VIII.2012 / VIII.2016
NCT01724021 (MO28457; PrefMab)	W trakcie rekrutacji pacjentów	A Randomized, Open-label, Multicenter Study to Evaluate Patient Preference With Subcutaneous Administration of Rituximab Versus Intravenous Rituximab in Previously Untreated Patients With CD20+ Diffuse Large B-cell Lymphoma or CD20+ Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma Grades 1, 2 or 3a	900 / DLBCL lub FL	RTX i.v. 375 mg/m <sup>2</sup> vs RTX s.c. 1 400 mg	XII.2012 / XIII.2017
<b>Badania nierandomizowane</b>					
NCT01686321 (B-R-ENDA / DSHNHL- 2010-1)	W trakcie rekrutacji pacjentów	Subcutaneous Rituximab and Intravenous Bendamustine in Very Elderly Patients or Elderly Medically Non Fit Patients ("Slow Go") With Aggressive CD20-positive B-cell	100 / chłoniak B- komórkowy agresywny	Bendamustyna + RTX s.c.	V.2012 / X.2017
NCT01889069 (ML28881)	W trakcie rekrutacji pacjentów	A Single Arm, Multicentre, Phase IIIB Study to Evaluate Safety, Efficacy and Pharmacokinetic (PK) of Subcutaneous (SC) Rituximab Administered During Induction Phase or Maintenance in Previously Untreated Patients With CD20+ Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) or Follicular Lymphoma (FL)	160 / DLBCL lub FL	RTX s.c.	VII.2013 / VI.2019
NCT01987505 (MabRella / ML28943)	W trakcie rekrutacji pacjentów	Open Label, Single-Arm, Phase IIIB Clinical Trial to Evaluate The Safety of Switching from Intravenous Rituximab to Subcutaneous Rituximab During First Line Treatment for Cd20+ Non-Hodgkin's Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma	139 / DLBCL lub FL	RTX s.c.	XI.2013 / V.2017

## 17.5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 56. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenia kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

## 17.6. Formularze do oceny jakości badań klinicznych oraz ekstrakcji danych

Tabela 57. Formularz do oceny badań randomizowanych w skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź (tak/nie)	Liczba punktów
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?		
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?		
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona prawidłowa?		
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?		
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zaślepienia i jest ona nieprawidłowa?		
		Suma punktów (max. 5 pkt):

Tabela S8. Formularz ekstrakcji charakterystyki badania klinicznego

Nazwa badania (numer badania; numer w bazie ClinicalTrials.gov) [odwołanie do referencji]			
Typ badania:			
Metodyka badania:			
Porównanie:			
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania			
1. Kryteria włączenia:		1. Kryteria wyłączenia:	
Metodyka badania			
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja			
Zasłepienie próby			
Ukrycie kodu alokacji			
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM			
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)			
Typ analizy wyników			
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem			
Miejsce badania			
Źródła finansowania badania			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (ocenił punkty końcowe)			
Wiarygodność badania – ocena w skali Jadad			
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?			
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zasłepione?			
Czy podano informację o utracie i przyczynach utraty osób z okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona prawidłowa?			
Czy dodać 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zasłepienia i jest ona prawidłowa?			
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę randomizacji i jest ona nieprawidłowa?			
Czy odjąć 1 punkt, ponieważ opisano metodę podwójnego zasłepienia i jest ona nieprawidłowa?			
SUMA punktów:			
Charakterystyka populacji			
Cecha / parametr	Interwencja badana	Komparator	Wartość p*
Liczba osób			
Wiek (w latach)			
Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )			
Liczba (%) osób w wieku >70 lat			
Liczba (%) mężczyzn			
Czas od pierwszej diagnozy (w miesiącach)			
Pochodzenie etniczne / rasa			
Stadium choroby wg Ann Arbor			
Liczba (%) osób w poszczególnych stopniach klasyfikacji FL			
LDH powyżej górnej granicy normy			



<b>Nazwa badania (numer badania; numer w bazie ClinicalTrials.gov) [odwołanie do referencji]</b>			
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (FLIPI)			
Terapia indukcyjna			
Odpowiedź na leczenie indukcyjne			
Rozmiar guza (mm <sup>3</sup> )			
<b>Charakterystyka procedur / schemat leczenia</b>			
Intervencja			
Komparator			
Okres leczenia / obserwacji			
<b>Dodatkowe informacje / uwagi</b>			

Tabela 59. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych

Punkt końcowy	Okres interwencji / obserwacji	RTX s.c.		RTX i.v.		RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				

Tabela 60. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych

Punkt końcowy	Okres interwencji / obserwacji	RTX s.c.		RTX i.v.		Współczynnik [90% CI]	Istotność statystyczna	GRADE
		N	Średnia geom.	N	Średnia geom.			

Tabela 61. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla opracowań wtórnych

<b>Opracowanie wtórne (nazwisko pierwszego autora i rok publikacji)</b>
<b>Cel pracy</b>
<b>Typ pracy zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych zawartą w wytycznych AOTM</b>
<b>Przeszukane źródła informacji medycznej oraz data wyszukiwania</b>
<b>Ocena jakości dowodów naukowych</b>
<b>Synteza wyników</b>
<b>Kryteria kwalifikacji badań do przeglądu</b>
<b>Włączone badania kliniczne</b>
<b>Porównywane interwencje</b>

<b>Opracowanie wtórne (nazwisko pierwszego autora i rok publikacji)</b>
<b>Populacja</b>
<b>Łączna liczebność próby</b>
<b>Wyniki dotyczące efektywności klinicznej</b>
<b>Podsumowanie i wnioski autorów pracy</b>