

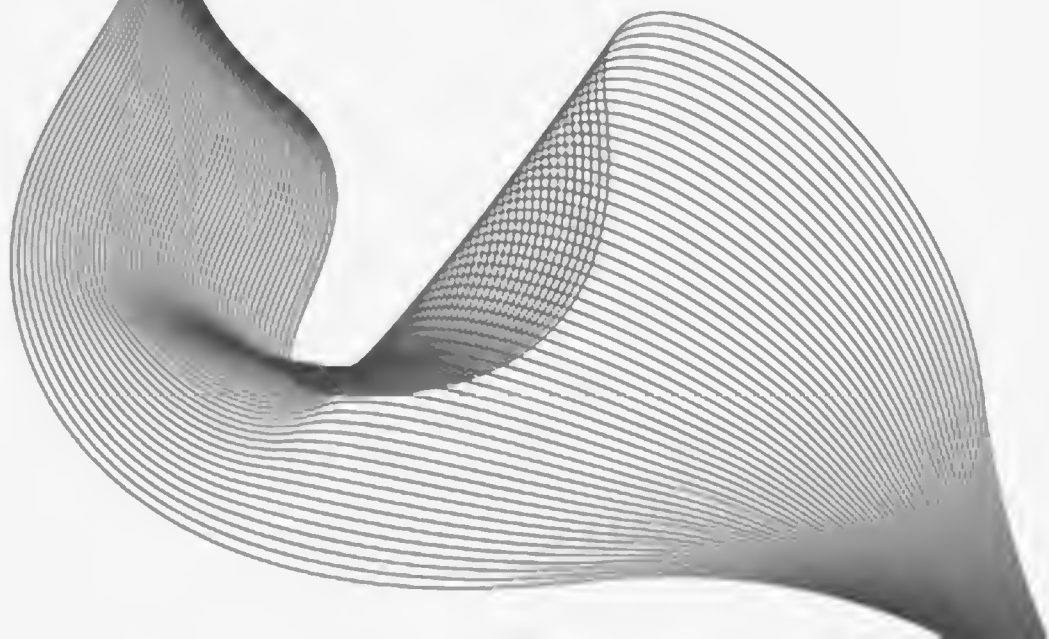


# ANALIZA KLINICZNA

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

Wersja 1.00  
Kraków, wrzesień 2013 r.

Autorzy:



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED] 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

[REDACTED] analiza abstraktów, ekstrakcja danych, ocena wiarygodności badań

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

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

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

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

## Spis treści

Streszczenie.....	10
1. Wstęp.....	15
1.1. Cel analizy .....	15
1.2. Problem decyzyjny.....	15
1.2.1. Populacja .....	15
1.2.2. Interwencja .....	16
1.2.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru.....	16
1.2.4. Punkty końcowe .....	17
2. Problem zdrowotny .....	19
2.1. Populacja docelowa.....	19
2.2. Definicja oraz rozpoznanie według klasyfikacji ICD-10.....	19
2.3. Kryteria kwalifikacji oraz rozpoznanie .....	20
2.4. Epidemiologia.....	21
2.5. Etiologia i patogenez.....	25
2.6. Naturalny przebieg choroby i rokowanie.....	25
2.7. Kryteria odpowiedzi na leczenie.....	27
2.8. Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna i postępowanie w Polsce.....	28
2.9. Alternatywne świadczenia / komparatory / technologie opcjonalne .....	29
2.9.1. Interwencje rekomendowane w ocenianym wskazaniu przez wytyczne kliniczne.....	29
2.9.2. Dostępność i stan finansowania w Polsce.....	29
2.9.3. Opinie ekspertów.....	31
3. Charakterystyka ocenianej interwencji .....	32
4. Metodyka analizy klinicznej .....	35
4.1. Etapy analizy klinicznej .....	35
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych.....	35
4.3. Źródła danych.....	37
4.4. Strategia wyszukiwania.....	39
4.5. Selekcja informacji.....	40
4.6. Ocena jakości informacji .....	41
4.7. Ekstrakcja danych .....	42

4.8.	Analiza statystyczna.....	42
5.	Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	43
6.	Wyniki i wnioski odnalezionych przeglądów systematycznych .....	46
7.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badania RCT porównującego rytuksymab z obserwacją.....	53
8.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania rytuksymab vs obserwacja.....	58
8.1.	Przeżycie całkowite.....	58
8.2.	Zgony .....	59
8.3.	Przeżycie wolne od progresji choroby i progresja choroby .....	59
8.4.	Przeżycie wolne od zdarzeń .....	61
8.5.	Konieczność zastosowania kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi.....	61
8.6.	Konieczność zastosowania kolejnej chemioterapii .....	62
8.7.	Odpowiedź na leczenie .....	63
8.8.	Jakość życia związana ze zdrowiem.....	64
8.9.	Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności.....	65
8.10.	Utrata pacjentów z badania z powodu toksyczności lub przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych.....	66
8.11.	Działania niepożądane .....	67
8.12.	Poziom immunoglobulin.....	69
9.	Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa .....	71
9.1.	Informacje dotyczące bezpieczeństwa rytuksymabu (MabThera®) zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego.....	71
9.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron FDA, EMA i URPL.....	86
10.	Podsumowanie wyników i wnioski końcowe .....	91
10.1.	Porównanie bezpośrednio rytuksymabu z obserwacją .....	91
10.2.	Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych .....	93
10.3.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa .....	94
10.4.	Wnioski końcowe.....	96
11.	Ograniczenia.....	98
12.	Dyskusja .....	99
13.	Bibliografia .....	104
14.	Spis tabel.....	109
15.	Spis rysunków.....	111
16.	Aneks .....	112

16.1. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji .....	112
16.2. Wytyczne i rekomendacje kliniczne oraz rekomendacje finansowe .....	118
16.3. Doniesienia naukowe wykluczone z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia .....	119
16.4. Badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań klinicznych .....	120
16.5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii .....	121
16.6. Formularze do oceny jakości badań klinicznych oraz ekstrakcji danych .....	121

## 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>
AOTIM	<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</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	<i>Aminotransferaza asparaginianowa (Aspartate Transaminase)</i>
bd	<i>Brak danych (No data available)</i>
CADTH	<i>Kanadyjska Agencja HTA (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)</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>
CR	<i>Odpowiedź całkowita (Complete Response)</i>
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CRu	<i>Niepotwierdzona odpowiedź całkowita (unconfirmed Complete Response)</i>
CVP	<i>Cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone)</i>
DLBCL	<i>Chłoniak rozlany z dużych komórek B (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	<i>Przeżycie wolne od zdarzeń (Event-Free Survival)</i>
EMA	<i>Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)</i>
EORTC QLQ	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General questionnaire</i>
FCM	<i>Fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron (Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone)</i>
FDA	<i>Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)</i>

FL	Chłoniak grudkowy ( <i>Follicular Lymphoma</i> )
FLIPI	Międzynarodowy indeks prognostyczny dla chłoniaka grudkowego ( <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i> )
GGTP	Gammaglutamylotranspeptydaza ( <i>Gammaglutamyl transpeptidase</i> )
HACA	Ludzkie przeciwciało przeciwko przeciwciałom chimerowym ( <i>Human Anti-Chimeric Antibody</i> )
HAMA	Ludzkie przeciwciało przeciwko przeciwciałom mysim ( <i>Human Anti-Mouse Antibody</i> )
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HL	Chłoniak ziarniczny ( <i>Hodgkin Lymphoma</i> )
HR	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
i.v.	dożylnie ( <i>intravenous</i> )
ICD-10	Międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych ( <i>International Classification of system for surgical, diagnostic and therapeutic procedures</i> )
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INHL	Indolentny chłoniak nieziarniczny ( <i>Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i> )
ISRCTN Register	<i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Register</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat analysis</i> )
LC	<i>Lymphoma Coalition</i>
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa ( <i>Lactate Dehydrogenase</i> )
LLS	<i>The Leukemia &amp; Lymphoma Society</i>
LRF	<i>Lymphoma Research Foundation</i>
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka ( <i>Mantle Cell Lymphoma</i> )
MD	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>modified Intention To Treat analysis</i> )
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
MZ	Minister Zdrowia ( <i>Ministry of Health</i> )
N	Liczba pacjentów ogółem
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>

ND	Nie dotyczy ( <i>Not applicable</i> )
NETSCC, HTA	NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre, HTA
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHL	Chłoniak nieziarniczny ( <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i> )
NICE	Brytyjska Agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
NIHR-HSC	National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre
NK	Naturalne komórki cytotoksyczne ( <i>Natural Killers</i> )
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NS	Nieistotny Statystycznie ( <i>Not Statistically Significant</i> )
OS	Przeżycie całkowite ( <i>Overall Survival</i> )
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy ( <i>central nervous system</i> )
p	Wartość p ( <i>p-value</i> )
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa ( <i>Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)</i> )
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>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> )
PR	Odpowiedź częściowa ( <i>Partial Response</i> )
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
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> )
RTX lub R	Rytuksymab ( <i>Rituximab</i> )
SD	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )



SIGN	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TK	Tomografia komputerowa ( <i>Computed Tomography</i> )
TTNCT	Czas do kolejnej chemioterapii ( <i>Time To Next Chemotherapy Treatment</i> )
TTNT	Czas do kolejnej terapii chłoniaka ( <i>Time To Next anti-lymphoma Treatment</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 leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii, zgodnie ze wskazaniem do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego MabThera®, a także porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego MabThera® z innymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w ocenianym wskazaniu.

### Metodyka analizy

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została dokonana na podstawie wszystkich, spełniających kryteria włączenia, randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu źródeł informacji medycznej, przeprowadzonego zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 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 skuteczności oparto na wynikach badania RCT bezpośrednio porównującego produkt leczniczy MabThera® z obserwacją – obecną praktyką kliniczną (badanie PRIMA). Analiza profilu bezpieczeństwa rytuksymabu została rozszerzona zgodnie z wymaganiami Rozporządzenia MZ. Przedstawiono także wyniki odnalezionych w sposób systematyczny przeglądów systematycznych oraz raportów HTA dotyczących ocenianego problemu zdrowotnego. Przeszukano wiele źródeł informacji medycznej, w tym najważniejsze elektroniczne bazy informacji medycznej tj. MEDLINE, EMBASE i The Cochrane Library oraz rejestry badań klinicznych w celu identyfikacji wszystkich doniesień naukowych spełniających określone a priori kryteria włączenia. Selekcja badań klinicznych na każdym etapie dokonywana była przez co najmniej dwóch analityków pracujących niezależnie.

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

### Charakterystyka włączonych doniesień naukowych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej w dniach 21-23 maja 2013 roku odnaleziono łącznie 11 325 doniesień naukowych (w tym powtarzające się pozycje). Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz streszczeń, przeszukując dodatkowo odniesienia bibliograficzne odnalezionych prac i kwalifikując do dalszej analizy 56 doniesień naukowych. 22 lipca 2013 roku ponownie przeszukano bazy informacji medycznej z zastosowaniem tych samych strategii wyszukiwania w celu aktualizacji analizy, nie odnajdując żadnych dodatkowych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do analizy. Łącznie, spośród 56 prac,

jedno randomizowane badanie kliniczne PRIMA opisane w 2 publikacjach pełnotekstowych, 5 przeglądów systematycznych / raportów HTA opisanych w 7 publikacjach oraz 17 doniesień uwzględnionych w poszerzonej ocenie profilu bezpieczeństwa rytuksymabu spełniało kryteria włączenia do analizy.

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

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

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

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

Na podstawie wyników odnalezionych opracowań wtórnych ocenia się, że rytuksymab w terapii podtrzymującej u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii istotnie wydłuża

czas przeżycia wolnego od progresji choroby i czas do kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi oraz czas do kolejnej chemioterapii. W żadnej z prac nie wykazano istotnego statystycznie wpływu terapii podtrzymującej rytuksymabem na przeżycie całkowite z wyjątkiem jednego przeglądu (Croxtall 2011), gdzie zaprezentowano wynik pochodzący z przeglądu opracowanego przez The Cochrane Collaboration (Vidal 2009), jednak został on uzyskany na podstawie wszystkich odnalezionych badań klinicznych niezależnie od linii terapeutycznej (I i II linia leczenia podtrzymującego).

Rytuksymab jest ogólnie dobrze tolerowany. Nie raportowano żadnych nowych czy nieoczekiwanych działań niepożądanych ponad te, które występują przy terapii rytuksymabem podawanym w ramach terapii indukcyjnej. Przedłużone stosowanie rytuksymabu nie prowadzi do kumulacji działań niepożądanych, a nawet donosi się o zmniejszeniu ryzyka działań niepożądanych towarzyszących podaniu leku wraz z każdą następną infuzją rytuksymabu. Podczas terapii rytuksymabem mogą wystąpić reakcje związane z podaniem leku takie jak gorączka, dreszcze, nudności, świąd, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, ból głowy, skurcz oskrzeli, pokrzywka, wysypka, wymioty, bóle mięśni, zawroty głowy lub nadciśnienie. Ciężkie infekcje mogą wystąpić w trakcie leczenia i do roku po zakończeniu terapii rytuksymabem. Istnieje ryzyko wystąpienia dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, ciężkiej toksyczności nerkowej, niedrożności lub perforacji jelita, PML, zespołu lizy guza oraz ciężkich reakcji błon śluzowych. W terapii podtrzymującej rytuksymabem w porównaniu do obserwacji wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka infekcji oraz neutropenii.

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

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

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

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

obserwacji mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup (zmarło ogółem 5,1% pacjentów w grupie rytuksymabu oraz 5,8% pacjentów w grupie kontrolnej).

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

Terapia podtrzymująca rytuksymabem zwiększa ryzyko utraty pacjentów z badania z powodu toksyczności [REDAKTOWANE] oraz przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych ([REDAKTOWANE]). W grupie stosującej rytuksymab w porównaniu do obserwacji istotnie statystycznie częściej obserwowano działania niepożądane ogółem, w tym działania niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia ([REDAKTOWANE]). Zastosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem zwiększa ryzyko wystąpienia neutropenii ([REDAKTOWANE]) oraz infekcji w 3 lub 4 stopniu toksyczności ([REDAKTOWANE]) w tym infekcji górnych dróg oddechowych, zatok oraz oskrzeli. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia, takich jak nowotwory, gorączka neutropeniczna, zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego oraz zaburzenia pracy serca. W obu grupach odnotowano po jednym przypadku postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML) po nawrocie choroby i kolejnych terapiach.

#### **Poszerzona ocena bezpieczeństwa**

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

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

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

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

### **Wnioski końcowe**

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

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

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

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) rytuksymabu (MabThera®) w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii, zgodnie ze wskazaniem do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego MabThera®, a także porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego MabThera® z innymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w ocenianym wskazaniu.

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* [13] 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.) [30] 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) [25].

## 1.2. Problem decyzyjny

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) [21] jasno sprecyzowano badaną technologię terapeutyczną – MabThera®, 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 stanowią dorośli pacjenci chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie Indukcyjne I linii.

### 1.2.2. Interwencja

Ocenianą interwencją jest rytuksymab, chimeryczne przeciwciało monoklonalne ludzko-mysie - MabThera®.

Do analizy włączano badania kliniczne, w których stosowano produkt leczniczy MabThera® zgodnie z zalecanym schematem dawkowania stosowanym w ocenianym wskazaniu, opisanym w ChPL MabThera® - w dawce 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.

### 1.2.3. Komparatory i uzasadnienie ich wyboru

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego [21] zdecydowano, że w ramach przeglądu systematycznego produkt leczniczy MabThera® zostanie porównany względem istniejącej praktyki – obserwacji klinicznej. Jest to opcja terapeutyczna obecnie finansowana ze środków publicznych, która najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez ocenianą technologię. W ramach obserwacji klinicznej pacjenci regularnie zgłaszają się do poradni specjalistycznej (świadczenie specjalistyczne rozliczane w ramach Ambulatoryjnej Opleki Specjalistycznej (AOS)), gdzie udzielana jest im porada specjalistyczna I typu lub wyższej grupy w zależności od rodzaju wykonywanych badań diagnostycznych. Obserwacja kliniczna trwa do czasu wystąpienia progresji lub nawrotu choroby. Świadczenia zdrowotne udzielane w ramach obserwacji klinicznej są w pełni finansowane ze środków publicznych przez płatnika publicznego (NFZ). Szczegółowe informacje odnośnie do sposobu i poziomu finansowania świadczeń zdrowotnych udzielanych w ramach obserwacji klinicznej zamieszczono w Analizie Ekonomicznej [22].

#### Uzasadnienie wyboru komparatorów [21]

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

W obecnej chwili brak, innych niż obserwacja kliniczna, opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Obserwacja kliniczna jest dlatego jedyną refundowaną technologią opcjonalną (finansowana ze środków publicznych procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r.), z którą można porównać produkt leczniczy MabThera®.

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

#### **1.2.4. Punkty końcowe**

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu uwzględniono następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS - *Overall Survival*),
- zgony, w tym zgony związane z leczeniem,
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS - *Progression Free Survival*),
- progresja choroby,
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS - *Event-Free Survival*),

- czas do kolejnej terapii chłoniaka (TTNT - *Time To Next anti-lymphoma Treatment*),
- konieczność zastosowania kolejnej terapii chłoniaka,
- czas do kolejnej chemioterapii (TTNCT - *Time To Next Chemotherapy Treatment*),
- konieczność zastosowania kolejnej chemioterapii,
- całkowita odpowiedź na leczenie (CR - *Complete Response*),
- całkowita odpowiedź na leczenie niepotwierdzona (CRu - *Complete Response unconfirmed*),
- jakość życia związana ze zdrowiem,
- utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności,
- utrata pacjentów z badania z powodu toksyczności,
- przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych,
- poszczególne działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- poszczególne działania niepożądane, w tym działania niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia objawów,
- poziom immunoglobulin.

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Populacja docelowa

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

### 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. [11]

Istnieje kilka podziałów nowotworów układu krwiotwórczego i limfoidalnego. Według klasyfikacji WHO i zgodnie z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2011 roku, w grupie tej możemy wyodrębnić nowotwory z dojrzałych komórek B (chłoniaki B-komórkowe), do których należy chłoniak grudkowy (FL, *follicular lymphoma*). [19]

Chłoniak grudkowy jest klasyfikowany według ICD-10 jako C82 – chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy) i jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych (INHL, *Indolent Non-Hodgkin Lymphoma*). Chłoniak grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek, a nie z ich nadprodukcją. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację chłoniaka nieziarnicznego guzkowego (grudkowego) – kod C82 - według klasyfikacji ICD-10. [17]

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania C82 - chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy) [17]

Kod ICD-10	Opis
C82.0	Z małych wpukłonnych (szczelinowatych = <i>cleaved</i> ) komórek, guzkowy
C82.1	Mieszany z małych wpukłonnych (szczelinowatych = <i>cleaved</i> ) i wielkich komórek, guzkowy
C82.3	Wielkomórkowy, guzkowy

Kod ICD-10	Opis
C82.7	Inne postacie chłoniaka nieziarnicznego guzkowego
C82.9	Chłoniak nieziarniczny, 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. [11]

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. [11]

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) [11]

Tabela 2. Zaawansowanie kliniczne chłoniaków nieziarnicznych wg klasyfikacji z Ann Arbor [11]

Stopień	Charakterystyka
I	zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych
II	zajęcie 22 grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony
III	zajęcie 22 grup węzłów chłonnych po obu stronach przepony
IV	zajęcie szpiku lub rozległe zajęcie narządu pozalimfatycznego
dodatkowo: A – objawy ogólne nieobecne B – obecne objawy ogólne: gorączka (>38°C) bez uchwytnej przyczyny, poty nocne lub utrata >10% masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy E – zlokalizowane zajęcie pozawęzłowe – stadium IE, IIE, IIIE Śledziona jest traktowana jak węzły chłonne.	

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

z obszarami nacieków o charakterze rozlanym, wśród których stwierdza się niewielki odsetek centroblastów. Odsetek centroblastów ma znaczenie rokownicze i stanowi podstawę podziału FL na stopnie złośliwości histopatologicznej: stopień 1 (0-5 centroblastów w polu widzenia), 2 (6-15 centroblastów) i 3 (>15 centroblastów). Stopień 3 dzieli się na podstawie obecności centrocytów (3A) lub całkowitego ich zastąpienia przez centroblasty lub immunoblasty (3B). 80-90% przypadków FL zostaje rozpoznanych w stopniu 1 lub 2. Wśród FL w stopniu 3 przeważają postaci 3A (75%). Komórki chłoniakowe FL wykazują ekspresję antygenów pan-B oraz antygeny CD10, przy nieobecności CD5 i CD23. [11]

## 2.4. Epidemiologia

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

Według statystyk *International Agency for Research on Cancer* (GLOBOCAN 2008) w 2008 roku w Polsce na chłoniaka nieziarniczego zachorowało 2 407 osób, w tym 1 084 kobiety oraz 1 323 mężczyzn (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił odpowiednio dla obu płci 3,0 i 5,1 / 100 000). Liczba zgonów wynosiła 1 586 osób (744 kobiet i 842 mężczyzn), natomiast chorobowość 5-letnia – 5 929 osób (2 608 kobiet i 3 321 mężczyzn). W statystykach GLOBOCAN nie wyszczególniono danych w odniesieniu do nieziarniczego chłoniaka grudkowego. [14]

Chłoniak grudkowy będący jednym z typów chłoniaka nieziarniczego występuje najczęściej u osób dorosłych w średnim wieku – mediana wieku wynosi 60 lat. Proporcja płci wynosi 1:1 [11]. Na podstawie danych ogólnopolskiego Rejestru Chłoniaków z 2006 roku odsetek chorych z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym w grupie pacjentów z chłoniakami ogółem szacowany jest na poziomie około 5% [12]. Zgodnie z danymi przedstawionymi w Rekomendacji nr 30/2011 Prezesa AOTM z dnia 23 maja 2011 r. według stanowisk eksperckich w Polsce chłoniak grudkowy występuje u 7% chorych na NHL (w porównaniu z 20-30% w Europie Zachodniej i USA). Odnotowuje się około 250 nowych przypadków rocznie, a chorobowość ocenia się na około 1 000-1 500 przypadków. Na podstawie Małopolskiego Rejestru Chłoniaków (dane obejmujące okres 1.06.2004-30.06.2005) oszacowano, że w Polsce chłoniak grudkowy stanowi około 8% nowotworów NHL, zachorowalność oszacowano natomiast na 0,67/ 100 000 (256 nowych przypadków na rok). [24]

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

W okresie 1999-2010 obserwuje się w Polsce ponad dwukrotny wzrost liczby zachorowań na niezłośliwego chłoniaka grudkowego, zarówno w grupie kobiet, jak również mężczyzn. Liczba zgonów z powodu niezłośliwego 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 FL (kod C82 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [23]

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

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

Ryzyko zachorowania na chłoniaka grudkowego wzrasta wraz z wiekiem. Duży wzrost ryzyka zachorowania przypada na 5. i 6. dekadę życia. (Tabela 4) [23]

Tabela 4. Liczba zachorowań z powodu FL (kod C82 wg ICD-10) w 2010 r. w Polsce w podziale na grupy wiekowe [23]

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

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



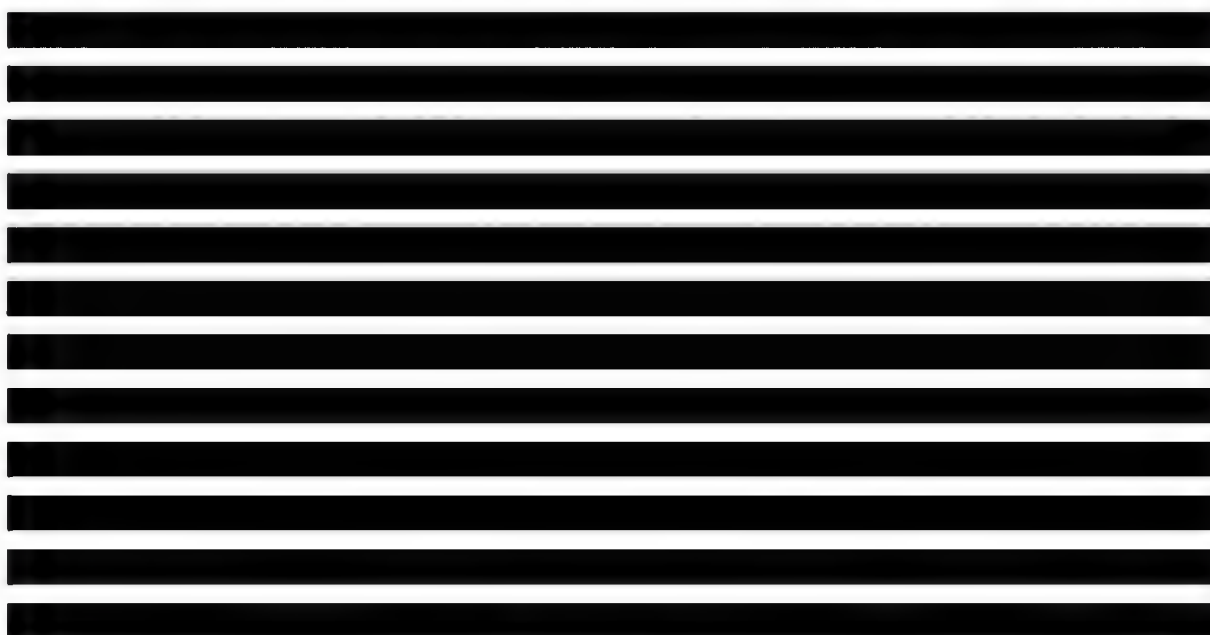
Na podstawie przeprowadzonych oszacowań ocenia się, iż najprawdopodobniej w Polsce w 2014 roku na nieziarniczego chłoniaka grudkowego zachoruje natomiast w kolejnych latach odpowiednio ). (Tabela 5)

Rysunek 1. Liczba nowych zachorowań na niezłośliwego chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999-2010 oraz prognoza na kolejne lata

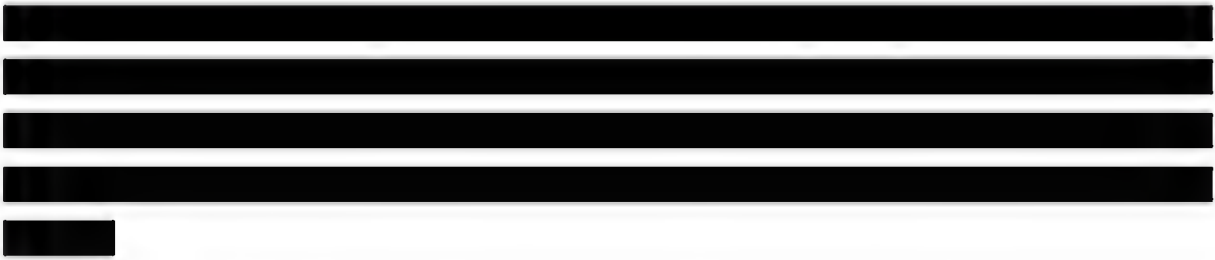


Tabela 5. Liczba nowych zachorowań na niezłośliwego chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999-2010 oraz prognoza na lata 2011-2016

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







## 2.5. Etiologia i patogeneza

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

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

Istotną rolę odgrywa też predyspozycja genetyczna. [11]

W patogenezie FL istotną rolę odgrywają przewlekła stymulacja antygenowa i dalsze zmiany genetyczne w komórkach t(14;18)+. [20]

## 2.6. Naturalny przebieg choroby i rokowanie

Chłoniak grudkowy, tak jak większość chłoniaków B-komórkowych, należy do tzw. nieziarnicznych chłoniaków powolnych. [11]

W przypadku NHL powolnych chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu lat. Ten typ chłoniaków zwykle od początku przebiega z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, nacieczeniem szpiku i krwi obwodowej oraz często z zajęciem wątroby i śledziony. Rzadko występują objawy ogólne. Większość chłoniaków powolnych może ulec histologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, wymagające leczenia jak postaci agresywne. [11] Narządy pozalimfatyczne, takie jak wątroba, przewód pokarmowy, skóra, przydatki oka, piersi, jądra,

ośrodkowy układ nerwowy, rzadko są miejscem nacieku FL. Nierzadko występują także objawy B lub zmiany o typie *bulky*. [8]

Obecnie nie ma możliwości całkowitego wyleczenia NHL powolnych, w tym chłoniaka grudkowego z wyjątkiem ograniczonej lokalizacji procesu nowotworowego (I-II według klasyfikacji z Ann Arbor), w której niekiedy dochodzi do samoistnej regresji choroby. [11] W piśmiennictwie są opisywane samoistne, przejściowe regresje FL, które występują z różną częstością, od kilku do nawet 20% przypadków. [8]

Dynamika FL zależy w istotnym stopniu od proporcji subpopulacji komórek nienowotworowych towarzyszących komórkom FL (monocyty/makrofagi, limfocyty T regulatorowe). [20]

W 10% przypadków FL jest ograniczony do 1 okolicy (CS I). Mediana przeżycia wynosiła 10 lat, w ciągu ostatnich kilkunastu lat zwiększyła się do 10-14 lat. Charakterystyczny jest przebieg nawrotowy, nawet po uzyskaniu całkowitej remisji. Zwykle choroba pozostaje podatna na kolejne metody leczenia stosowane w czasie nawrotów, jednak w stopniu malejącym i ostatecznie rozwija się oporność. U części chorych następuje transformacja do postaci agresywnej (DLBCL) w różnych fazach choroby. [20]

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 6 zawiera porównanie indeksów FLIPI i FLIPI2. [8]

Tabela 6. Międzynarodowe wskaźniki rokownicze chłoniaka grudkowego FLIPI oraz FLIPI2 [8, 20]

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

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

## 2.7. Kryteria odpowiedzi na leczenie

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

- odpowiedź/remisja całkowita (*complete response/remission – CR*):
  - całkowite ustąpienie wszystkich objawów klinicznych i radiologicznych choroby stwierdzanych przed rozpoczęciem leczenia i normalizacja aktywności LDH w surowicy,
  - wielkość węzłów chłonnych, które przed leczeniem miały wymiar >1,5 cm, w najdłuższym wymiarze nie powinna przekraczać 1,5 cm. Węzły chłonne, które przed leczeniem miały wymiar 1,1-1,5 cm, po leczeniu nie powinny przekraczać 1 cm,
  - śledziona 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  $\geq 25\%$ . [11]

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

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

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

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

Leczenie podtrzymujące rytuksymabem (w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. co 2 miesiące przez 2 lata leczenia) znacząco wydłuża czas trwania remisji, zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i w chorobie nawrotowej, oraz czas przeżycia całkowitego w przypadkach uzyskania drugiej lub kolejnej remisji choroby, niezależnie od wcześniejszego zastosowania rytuksymabu w leczeniu reindukcyjnym. [20]

## 2.9. Alternatywne świadczenia / komparatory / technologie opcjonalne

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

W odnalezionych wytycznych i rekomendacjach klinicznych jedyną rekomendowaną aktywną opcją terapeutyczną stosowaną standardowo w terapii podtrzymującej u chorych po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii był rytuksymab. [21]

### 2.9.2. Dostępność i stan finansowania w Polsce

Aktualnie w Polsce w analizowanym wskazaniu finansowana ze środków publicznych jest wyłącznie obserwacja kliniczna. Rytuksymab jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych”, jednak leczenie podtrzymujące dotyczy wyłącznie pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie po zastosowaniu II linii terapii indukcyjnej (chorzy w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne po zastosowaniu chemioterapii bez lub z rytuksymabem). W tabeli poniżej przedstawiono obecne kryteria kwalifikacji i wyłączenia pacjentów oraz schemat dawkowania leku w programie lekowym „Leczenie chłoniaków złośliwych” wraz z warunkami realizacji świadczeń (Tabela 7) [18], a także proponowany zakres tego programu lekowego po rozszerzeniu wskazań do stosowania dla rytuksymabu o wskazanie w terapii podtrzymującej po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii (Tabela 8).

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

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

Tabela 7. Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83) – obecny zakres programu

Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
<b>„Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83)</b>		
<b>1. Kryteria kwalifikacji</b> 1) potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, a w przypadku zastosowania monoterapii - oporność na chemioterapię bądź druga lub kolejna wznova po chemioterapii lub 2) potwierdzony histologicznie chłoniak niezłaznaczony z	<b>1. Dawkowanie</b> 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. 1.2 U świadczeniobiorców	<b>1. Badania przy kwalifikacji</b> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) dehydrogenaza mleczanowa w surowicy; 3) gammaglutamylotranspeptydaza (GGTP); 4) fosfataza zasadowa (AP); 5) transaminazy (AST, ALT); 6) stężenie bilirubiny całkowitej; 7) poziom kwasu moczowego; 8) stężenie kreatyniny; 9) stężenie wapnia w surowicy; 10) stężenie fosforu w surowicy,

Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków w programie lekowym	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu lekowego
<p>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 wleńcowa (jeżeli występują);</p> <p>6) dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze (jeżeli występuje).</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia</b></p> <p>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na rytuksymab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka 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>chorych na niezłarnicze 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 9 miesięcy do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat.</p> <p>1.3 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka złośliwego typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania, <b>rytuksymab</b> podawany jest w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała, podawanej w postaci wlewu dożylnego w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni - 8 podań.</p> <p>1.4 U świadczeniobiorców z rozpoznaniem chłoniaka niezłarniczego 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>11) protelnogram;</p> <p>12) pobranie węzła chłonnego bądź wycinka zmienionej tkanki metodą biopsji chirurgicznej;</p> <p>13) badanie histologiczne wycinka;</p> <p>14) badanie na obecność antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka;</p> <p>15) radiografia klatki piersiowej;</p> <p>16) RTG przewodu pokarmowego (w przypadku objawów klinicznych);</p> <p>17) tomografia komputerowa głowy;</p> <p>18) tomografia komputerowa klatki piersiowej i szyi;</p> <p>19) tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy;</p> <p>20) MR (diagnostyka zmian w kanale kręgowym, głowie i tkankach miękkich);</p> <p>21) USG w diagnostyce ewentualnych zmian jamy brzusznej, tkanek miękkich, tarczycy, jąder i serca;</p> <p>22) endosonografia (EUS) w diagnostyce chłoniaków żołądka.</p> <p>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) poziom kreatyniny;</p> <p>3) poziom kwasu moczowego;</p> <p>4) poziom aktywności aminotransferaz;</p> <p>5) fosfataza alkaliczna;</p> <p>6) bilirubina;</p> <p>7) EKG (jedynie u chorych z chłoniakiem rozlanym).</p> <p>Badanie przeprowadzane po 3 lub 4 cyklu leczenia oraz po 8 cyklach (odpowiednio do ilości cykli w zastosowanym schemacie leczenia):</p> <p>1) TK lub rezonans magnetyczny zmiany mierzalnej;</p> <p>2) EKG.</p>

Tabela 8. Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83) – proponowany zakres programu

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

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

### 2.9.3. Opinie ekspertów

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

[Redacted]

[Redacted] u wszystkich pacjentów jedyną opcją terapeutyczną pozostaje obserwacja kliniczna, która jest w pełni finansowana ze środków publicznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

### 3. Charakterystyka ocenianej interwencji

Poniżej (Tabela 9) przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące ocenianej interwencji (MabThera®) opracowane głównie na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [6].

Tabela 9. Zestawienie charakterystyki produktu leczniczego MabThera® [6]

Cecha	MabThera® (rytuksymab) [6]®
Nazwa produktu leczniczego	MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Nazwy handlowe	MabThera®, Rituxan®
Skład jakościowy i ilościowy	<p>Każdy ml zawiera 10 mg rytuksymabu.</p> <p>Każda fiolka do jednorazowego użytku zawiera 100 mg rytuksymabu.</p> <p>Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne.</p> <p>Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesziny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.</p>
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji
Wskazania do stosowania	<p>Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (NHL), przewlekłej białaczki limfocytowej oraz reumatoidalnego zapalenia stawów.</p> <p>W leczeniu NHL produkt MabThera stosuje się w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.</li> <li>• Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.</li> <li>• Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.</li> <li>• Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).</li> </ul>
Dawkowanie	<p>Wlew produktu MabThera powinien być prowadzony pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym natychmiastowo dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.</p> <p><u>Dawkowanie w leczeniu NHL:</u>  <i>Zmiana dawkowania w trakcie leczenia</i>            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><i>Nieziarnicze chłoniaki grudkowe</i>            Terapia skojarzona:            Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli.            Produkt MabThera powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem</p>



Cecha	MabThera® (rytuksymab) [6] <sup>a</sup>
	<p>chemioterapii, w stosownych przypadkach.</p> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <p><i>Chorzy wcześniej nieleczeni na niezłośliwe chłoniaki grudkowe</i>  Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na niezłośliwe chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <p><i>Chorzy na niezłośliwe chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie</i>  Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u chorych na niezłośliwe chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p> <p>Monoterapia:</p> <p><i>Chorzy na niezłośliwe chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie</i>  Zalecana dawka produktu MabThera w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki niezłośliwe typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożyłnej raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.</p> <p>W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki niezłośliwe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem MabThera w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożyłnej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie.</p> <p><i>Chłoniaki niezłośliwe rozlane z dużych komórek B</i>  Produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu MabThera w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków niezłośliwych rozlanych z dużych komórek B.</p>
Specjalne grupy pacjentów	<p><i>Dzieci i młodzież</i>  Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu MabThera u dzieci.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i>  Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku &gt;65 lat).</p>
Sposób podania	<p>Przed każdym wlewem produktu MabThera należy zawsze podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego, np. paracetamolu i difenhydraminy.</p> <p>Należy rozważyć premedykację glikokortykoidami, jeśli produkt MabThera nie jest podawany w skojarzeniu ze schematem chemioterapii zawierającym glikokortykoidy w leczeniu chorych na chłoniaki niezłośliwe lub przewlekłą białaczkę limfocytową.</p> <p><u>Pierwsze podanie</u>  Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz.; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz.</p> <p><u>Kolejne podania</u>  Kolejne dawki produktu MabThera można podawać z szybkością początkową 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/godz.</p> <p>Przygotowany roztwór produktu MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.</p>
Przeciwwskazania	<p>Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chorych na NHL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka mleka,</li> </ul>

Cecha	MabThera® (rytuksymab) [6]*
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynne, ciężkie zakażenia,</li> <li>• Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.</li> </ul>
Właściwości farmakodynamiczne	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> przeciwciała monoklonalne <b>kod ATC: L01XC02</b></p>
Mechanizm działania	<p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrziałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w &gt; 95% przypadków wszystkich chłoniaków niezłośliwych (NHL) z komórek B.</p> <p>Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p> <p>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration Limited
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (UE) zgodnie z ChPL	<p>Zgodnie z ChPL pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej dla preparatu MabThera® wydano w dniu 2 VI 1998 roku.</p> <p>Data przedłużenia pozwolenia: 2 VI 2008 r. Numer pozwolenia: EU/1/98/067/001</p>
Data zaaprobowania produktu leczniczego przez FDA	26 listopad 1997 r. (Rituxan®) [9]
Dostępność i stan finansowania w Polsce	<p>Obecnie produkt MabThera® jest refundowany w Polsce ze środków publicznych w ramach dwóch programów lekowych: „Leczenie chłoniaków złośliwych” (załącznik B.12 Obwieszczenia MZ) oraz „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idropatycznego 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. [18]</p>

\* - na podstawie ChPL chyba, że określono inaczej

## 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 stanowią dorośli pacjenci chorzy na niezłośliwe chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono również wyniki w podgrupach pacjentów różniących się wiekiem, płcią, wynikiem wskaźnika FLIPI, rodzajem terapii indukcyjnej oraz rodzajem odpowiedzi uzyskanej po terapii indukcyjnej.

#### **Interwencja:**

- produkt leczniczy – MabThera<sup>®</sup>

Lek stosowany zgodnie z zalecanym schematem dawkowania w ocenianym wskazaniu, opisanym w ChPL - w dawce 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.

#### **Komparatory:**

- obserwacja kliniczna.

Wyboru komparatora do analizy dokonano w ramach analizy problemu decyzyjnego [21].

#### **Metodyka badań klinicznych:**

- randomizowane badania kliniczne,
- raporty HTA i przeglądy systematyczne (przeglądy spełniające kryteria systematyczności opisane przez Cook 1997 [7]).

W analizie zostały uwzględnione wyłącznie prace opublikowane w postaci pełnego tekstu (wykluczano badania kliniczne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego).

#### **Punkty końcowe:**

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa rytuskymabu uwzględniono następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS - *Overall Survival*),
- zgony, w tym zgony związane z leczeniem,
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS - *Progression Free Survival*),
- progresja choroby,
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS - *Event-Free Survival*),
- czas do kolejnej terapii chłoniaka (TTNT - *Time To Next anti-lymphoma Treatment*),
- konieczność zastosowania kolejnej terapii chłoniaka,

- czas do kolejnej chemioterapii (TTNCT - *Time To Next Chemotherapy Treatment*),
- konieczność zastosowania kolejnej chemioterapii,
- całkowita odpowiedź na leczenie (CR - *Complete Response*),
- całkowita odpowiedź na leczenie niepotwierdzona (CRu - *Complete Response unconfirmed*),
- jakość życia związana ze zdrowiem,
- utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności,
- utrata pacjentów z badania z powodu toksyczności,
- przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych,
- poszczególne działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- poszczególne działania niepożądane, w tym działania niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia objawów,
- poziom immunoglobulin.

#### **Kryteria wykluczenia:**

W analizie nie uwzględniano prac dotyczących oceny efektywności klinicznej rytuksymabu, który był podawany w innym schemacie niż ten określony w ChPL MabThera®.

Spośród doniesień wtórnych, do analizy włączano wyłącznie raporty HTA oraz przeglądy systematyczne, natomiast przeglądy niesystematyczne i prace poglądowe dotyczące ocenianej interwencji zostały wykluczone na etapie oceny doniesień naukowych na podstawie pełnych tekstów (weryfikacja wraz z oceną systematyczności prac).

### **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),

- baza Trip Database,
- *National Guideline Clearinghouse (NGC)*,
- *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*,
- strony agencji HTA, w tym wybrane instytucje zrzeszone w INAHTA:
  - *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)*,
  - *The Leukemia & Lymphoma Society (LLS)*,
  - *American Cancer Society (ACS)*,
  - *Lymphoma Association*,
  - *Lymphoma Research Foundation (LRF)*,

- *Lymphoma Coalition (LC)*,
- *Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO)*,
- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)*,
- 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, jak również prace, których wyników nie opublikowano do tej pory (badania kliniczne odnalezione w rejestrach badań – rozdział 16.4), 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 do punktów końcowych, a zawężenie w odniesieniu do metodyki prac (rodzaju doniesień naukowych) zastosowano wyłącznie w bazach Medline i Embase ze względu na bardzo dużą liczbę pozycji bibliograficznych uzyskaną po zastosowaniu strategii wyszukiwania z użyciem słów kluczowych dotyczących populacji i interwencji. Użyte w strategiach wyszukiwania słowa kluczowe odnoszące się do populacji oraz interwencji i metodyki prac zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 10).

Strategie wyszukiwania zastosowane w 3 najważniejszych bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) nie różniły się czułością wyszukiwania (zastosowano te same słowa kluczowe w odniesieniu do populacji oraz interwencji we wszystkich bazach). Wyszukiwanie w bazach Medline oraz Embase, tak jak opisano powyżej, zawężono odnośnie

do metodyki prac, uwzględniając jedynie badania randomizowane oraz przeglądy systematyczne. Wyszukiwanie w The Cochrane Library z natury samej bazy uwzględnia tylko przeglądy systematyczne opracowane przez The Cochrane Collaboration oraz inne przeglądy systematyczne i raporty HTA, a także kontrolowane badania kliniczne.

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 wyszukiwania.

Przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 21-23 maja 2013 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 wyszukiwanie, przedstawiono w aneksie (rozdział 16.1).

Ponowne przeszukanie baz informacji medycznej z wykorzystaniem tych samych strategii wyszukiwania przeprowadzono 22 lipca 2013 r. w celu aktualizacji wyników wyszukiwania (wyniki ponownego przeszukania baz informacji medycznej również przedstawiono w rozdziale 16.1).

Tabela 10. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

Obszar	Słowa kluczowe i deskryptory
Populacja	<i>NHL, lymphoma, lymphom*, limphoma, limphom*, lymphosarcoma, limphosarcoma, blastoma, lymphoblastoma, limphoblastoma, follicular, nodular, follicle, follicular, diffuse, indolent, "low grade", B-cell, low-grade, non-hodgkin, nonhodgkin, non Hodgkin, non-hodgkin*, nonhodgkin*, non Hodgkin*, "Brill Symmers Disease", "Brill-Symmers Disease"</i>
Interwencja	<i>rituximab, mabthera, "CD20 antibody", anti-CD20, rituksymab, rituximabum, rituximabi, IDEC-102, IDEC-C2B8, rituxon, rituxin, rytuksymab</i>
Metodyka prac	<i>randomized, randomised, randomly, random*, RCT, singl*, doubl*, trebl*, tripl*, blind*, mask*, single-blind, double-blind, tripl*-blind, blinding, open-label, placebo, placebo-controlled, controlled, trial, study, metaanalysis, metaanalyses, meta-analysis, meta-analyses, systematic, systematically, evidence-based, scientific, structured, review, overview, review*, search, search*, database, database*, medline, pubmed, cochrane, embase, central</i>

#### 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 (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 [REDAKTOR]. W ramach analizy oceniono stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji [REDAKTOR].

## 4.6. Ocena jakości informacji

W analizie, zgodnie z kryteriami włączenia, uwzględniane były tylko badania randomizowane. Do analizy włączane były wszystkie badania RCT bez względu na wynik uzyskany w opisaney poniżej skali Jadad.

Zgodnie z Wytycznymi AOTM odnalezione badanie 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 zaśleplone?
- 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. [15]

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

Formularz oceny badań klinicznych, w którym wykorzystano opisanę powyżej narzędzie oceny badań klinicznych zamieszczono w aneksie (rozdział 16.6), natomiast ocenę wiarygodności badania klinicznego w rozdziale 7. Praca została oceniona niezależnie przez dwóch analityków biorących udział w pracach nad analizą kliniczną [REDAKTOR]. Poprawność oceny badania klinicznego została oceniona dodatkowo przez trzeciego analityka [REDAKTOR].

## 4.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z poszczególnych doniesień naukowych włączonych do analizy została dokonana przez dwóch analityków [REDACTED] przy wykorzystaniu opracowanych wcześniej formularzy (wzory formularzy wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z opracowań przedstawiono w rozdziale 16.6), natomiast jej poprawność (zgodność z danymi źródłowymi) została oceniona przez innego analityka [REDACTED]

## 4.8. Analiza statystyczna

W ramach analizy odnaleziono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne, dlatego przeprowadzenie kumulacji ilościowej wyników (metaanaliza) było niemożliwe.

W odniesieniu do wyników badania 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 punktu końcowego w formie tabelarycznej. Dla punktów końcowych ciągłych, tam gdzie było to możliwe, obliczono natomiast wartość MD (*Mean Difference* – średnia różnica) wraz z 95% przedziałami ufności (95% CI). Wyniki pracy w odniesieniu do danego punktu końcowego zestawiono również w formie tabelarycznej. Przedstawiono także wartości hazardu względnego (HR) dla punktów końcowych, dla których zostały one podane w badaniu.

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z programu StatsDirect (wersja 2.7.9) oraz MS Excel 2010.

## 5. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

Wyszukiwanie doniesień naukowych w bazach danych przeprowadzono 21-23 maja 2013 roku. W wyniku przeszukiwania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3, zarówno najważniejszych baz informacji medycznej takich jak Medline, Embase oraz The Cochrane Library, jak również rejestrów badań klinicznych i stron wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, a także towarzystw naukowych właściwych dla typu ocenianego świadczenia odnaleziono łącznie 11 325 doniesień naukowych (w tym powtarzające się tytuły). Wyniki przeszukania baz informacji medycznej przedstawiono w rozdziale 16.1.

Wstępną weryfikację odnalezionych prac przeprowadzono na podstawie tytułów oraz abstraktów, kwalifikując do dalszej analizy 56 doniesień naukowych. 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.

22 lipca 2013 roku ponownie przeszukano bazy informacji medycznej z zastosowaniem tych samych strategii wyszukiwania w celu aktualizacji analizy, nie odnajdując żadnych dodatkowych doniesień naukowych (wyniki ponownego przeszukania baz informacji medycznej również przedstawiono w rozdziale 16.1).

Łącznie, spośród 56 prac, 26 doniesień naukowych włączono do analizy:

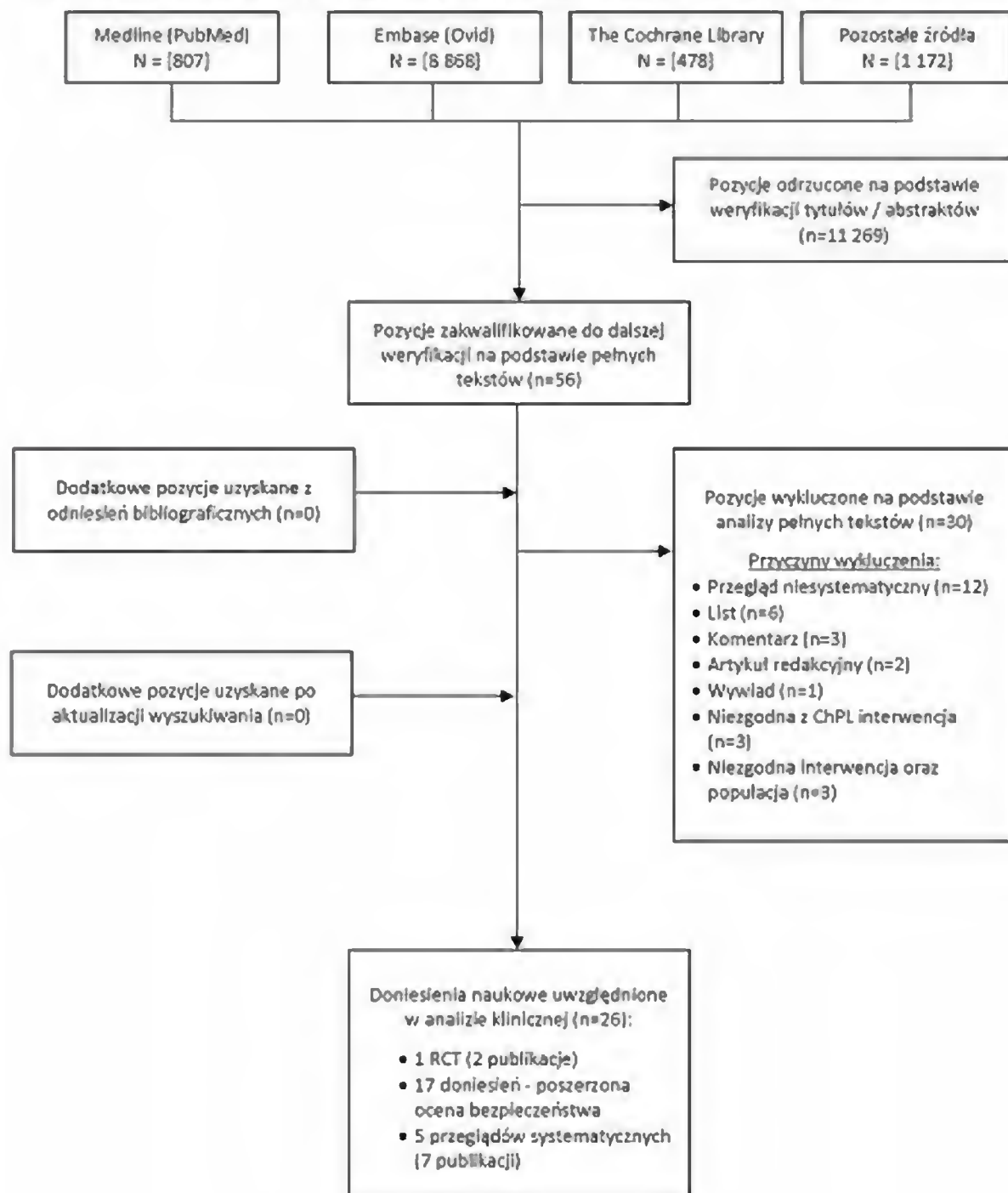
- jedno randomizowane badanie kliniczne opisane w 2 doniesieniach naukowych,
- 5 przeglądów systematycznych i/lub raportów HTA dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa rytuksymabu w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego (opisane w 7 doniesieniach naukowych),
- 17 doniesień uwzględnionych w poszerzonej ocenie profilu bezpieczeństwa,

natomiast 30 doniesień naukowych wykluczono z analizy.

Rysunek poniżej (Rysunek 2) przedstawia proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych wraz z najważniejszymi przyczynami wykluczenia prac na etapie weryfikacji pełnych tekstów. W rozdziale 16.3 przedstawiono natomiast szczegółowo przyczyny wykluczenia wszystkich 30 doniesień naukowych wykluczonych z analizy na etapie weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Najczęstszą przyczyną wykluczenia prac była niewłaściwa metodyka doniesienia naukowego (przegląd niesystematyczny, list, komentarz itp.).

Odnotowano całkowitą zgodność między analitykami ██████████ dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Wynika to po części z tego, iż przy włączaniu badań klinicznych do analizy nie stosowano zawężeń w stosunku do jakości randomizowanych badań klinicznych ani okresu obserwacji czy też komparatora i punktów końcowych, a kryteria włączenia odnoszące się do populacji oraz interwencji były ściśle określone i zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego MabThera®. Tak jak opisano powyżej, najczęstszą przyczyną wykluczenia prac była niewłaściwa metodyka doniesienia naukowego, natomiast w odniesieniu do badań pierwotnych – schemat dawkowania rytuksymabu niezgodny z ChPL produktu MabThera®.

Rysunek 2. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA)



## 6. Wyniki i wnioski odnalezionych przeglądów systematycznych

W tabeli poniżej (Tabela 11) przedstawiono najważniejsze wyniki oraz wnioski z 5 odnalezionych przeglądów systematycznych i raportów HTA (opisanych w 7 doniesieniach naukowych) dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa rytuksymabu w terapii podtrzymującej po I linii terapii indukcyjnej u pacjentów z niezłośliwym chłoniakiem grudkowym. W ramach systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej przeprowadzonego w trakcie prac nad niniejszą analizą kliniczną odnaleziono dodatkowo jeden raport NICE oceniający m.in. materiały dostarczone przez producenta leku, w tym przegląd systematyczny dotyczący rytuksymabu w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego u pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Przegląd ten opierał się na wynikach badania PRIMA i podsumowanie jego wyników (rekomendacja NICE) zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego [21], gdzie opisano również pozostałe odnalezione w ramach systematycznego przeglądu wytyczne kliniczne i rekomendacje finansowe w ocenianym w niniejszej analizie wskazaniu. Ostatnie przeszukanie baz informacji medycznej w celu aktualizacji wcześniejszego przeszukania przeprowadzono 22 lipca 2013 roku.

Analizę wyników wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych przeprowadzono na podstawie pełnych tekstów. Cztery z odnalezionych przeglądów dotyczyły oceny zarówno skuteczności, jak również profilu bezpieczeństwa rytuksymabu, natomiast celem jednego opracowania (Aksoy 2009) była wyłącznie ocena bezpieczeństwa rytuksymabu w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego. W dwóch (Vidal 2009, Aksoy 2009) spośród 5 opracowań wyniki uwzględnionych w przeglądzie badań klinicznych poddano kumulacji ilościowej (metaanaliza).

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

Rytuksymab jest ogólnie dobrze tolerowany. Nie raportowano żadnych nowych czy nieoczekiwanych działań niepożądanych ponad te, które występują przy terapii rytuksymabem podawanym w ramach terapii indukcyjnej. Przedłużone stosowanie rytuksymabu nie prowadzi do kumulacji działań

niepożądanych, a nawet donosi się o zmniejszeniu ryzyka działań niepożądanych towarzyszących podaniu leku wraz z każdą następną infuzją rytuksymabu. Podczas terapii rytuksymabem mogą wystąpić reakcje związane z podaniem leku takie jak gorączka, dreszcze, nudności, świąd, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, ból głowy, skurcz oskrzeli, pokrzywka, wysypka, wymioty, bóle mięśni, zawroty głowy lub nadciśnienie. Ciężkie infekcje mogą wystąpić w trakcie leczenia i do roku po zakończeniu terapii rytuksymabem. Istnieje ryzyko wystąpienia dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, ciężkiej toksyczności nerkowej, niedrożności lub perforacji jelita, PML, zespołu lizy guza oraz ciężkich reakcji błon śluzowych. W terapii podtrzymującej rytuksymabem w porównaniu do obserwacji wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka infekcji (głównie zapalenie oskrzeli i górnych dróg oddechowych) oraz neutropenii.

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

Tabela 11. zestawienie odnalezionych przeglądów systematycznych

Vidal 2009 [52, 53, 54]	Keating 2010 [55]	Coxall 2011 [56]	Aralin 2011 [57]	Atsov 2009 [58]
<b>Cel pracy</b>				
<p>Przeгляд opracowany przez The Cochrane Collaboration. Celem przeglądu systematycznego była ocena wpływu terapii podtrzymującej RTX na przeżycie całkowite u pacjentów z FL.</p>	<p>Przeгляд doniesień naukowych dotyczących RTX podawanego dotychczas w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), FL lub chłoniakiem o niskiej złośliwości oraz chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL).</p>	<p>Przeгляд doniesień naukowych dotyczących właściwości farmakologicznych RTX oraz jego skuteczności i bezpieczeństwa w dawkach zgodnych z zaleceniami w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z nieleczonym wcześniej FL, którzy odpowiadali na leczenie indukcyjne schematem zawierającym RTX.</p>	<p>Przeгляд doniesień naukowych dotyczących terapii podtrzymującej RTX stosowanej po terapii indukcyjnej (RTX, chemo- lub immunochemioterapii) u chorych z FL</p>	<p>Ocena ryzyka występowania infekcji u pacjentów z chłoniakiem stosujących terapię podtrzymującą RTX.</p>
<b>Typ pracy zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych zawartą w wytycznych AOTIM</b>				
IA	IB	IB	IB	IA
<b>Synteza wyników</b>				
ilościowa	jakościowa	jakościowa	jakościowa	ilościowa
<b>Kryteria kwalifikacji badań do przeglądu</b>				
<p><b>Metodyka badań:</b> RCT  <b>Populacja:</b> zdiagnozowany histologicznie grudkowy chłoniak nieziarniczy, pacjenci leczeni w ramach I linii lub z nawrotem albo opornością na wcześniejsze leczenie  <b>Interwencja:</b> RTX w ramach terapii podtrzymującej  <b>Komparatory:</b> obserwacja lub inna terapia podtrzymująca definiowana jako każda terapia stosowana po leczeniu indukcyjnym  <b>Punkty końcowe:</b> przeżycie całkowite</p>	<p><b>Metodyka badań:</b> w miarę możliwości ocenę opierano na kontrolowanych dużych badaniach klinicznych poprawnie zaprojektowanych  <b>Populacja:</b> pacjenci z PBL, FL lub chłoniakiem o niskiej złośliwości albo DLBCL  <b>Interwencja:</b> RTX  <b>Komparatory:</b> nie określono  <b>Punkty końcowe:</b> nie określono  <b>Język publikacji:</b> niezależnie</p>	<p><b>Metodyka badań:</b> brak informacji  <b>Populacja:</b> pacjenci z FL  <b>Interwencja:</b> terapia podtrzymująca RTX stosowanym w ramach I linii  <b>Punkty końcowe:</b> brak informacji  <b>Język publikacji:</b> brak informacji  <b>Rodzaj publikacji:</b> dane publikowane i niepublikowane</p>	<p><b>Metodyka badań:</b> brak informacji  <b>Populacja:</b> pacjenci FL  <b>Interwencja:</b> terapia podtrzymująca RTX  <b>Punkty końcowe:</b> brak informacji  <b>Język publikacji:</b> brak informacji  <b>Rodzaj publikacji:</b> brak informacji</p>	<p><b>Metodyka badań:</b> RCT oraz badania jednoramienne II fazy  <b>Populacja:</b> pacjenci z chłoniakiem (w tym FL, MCL, DLBCL)  <b>Interwencja:</b> terapia podtrzymująca RTX przez co najmniej 6 mies.; nie włączano badań, gdzie RTX podawano po radioimmunoterapii lub przez czepie końcówek macierzystych  <b>Punkty końcowe:</b> infekcje niezależnie od stopnia nasilenia,</p>



Vidal 2009 [52, 53, 54]	Meeting 2010 [55]	Congress 2011 [56]	Archiw 2011 [57]	Archiw 2009 [58]
(OS), przeżył wolne od zdarzeń (EFS), przeżył wolne od progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi, jakość życia, konwersja Bcl-2, AE (w 3 lub 4 st. toksyczności, prowadzące do przerwania terapii, infekcje <b>Język publikacji: niezależnie</b>				neutropenia, zgony związane z leczeniem <b>Język publikacji: angielski</b> <b>Rodzaj publikacji: pełne teksty, badania zakochane</b>
<b>Porównania</b>				
Brak terapii podtrzymującej (obserwacja, leczenie po wystąpieniu nawrotu) lub inna terapia podtrzymująca	Preferowano badania z grupą kontrolną; nie określono kryteriów co do komparatora w badaniach kontrolowanych	Nie określono	Brak terapii podtrzymującej (obserwacja)	Brak terapii podtrzymującej (obserwacja)
<b>Przeszukane bazy oraz data wyszukiwania</b>				
The Cochrane Library, w tym CENTRAL (2010); PubMed (od 1966 do XII 2010); EMBASE (od 1974 do VI 2007); ULACS (od XII 2010); bazę badań klinicznych dotyczących nowotworów hematologicznych (www.hematology-studies.org); doniesienia konferencyjne: American Society of Hematology (1995-2010) i European Hematology Association; bazy badań w toku lub nieopublikowanych (http://www.controlled-trials.com/, http://www.clinicaltrials.gov, http://clinicaltrials.ncl.nih.gov/). Ponadto przeszukano pozycje bibliograficzne odnalezionych opublikowanych prac.	MEDLINE, EMBASE i AdisBase (od 1980 r.). Ponadto przeszukano pozycje bibliograficzne odnalezionych opublikowanych prac. Data ostatniego przeszukania: 22 VI 2010 r.	MEDLINE, EMBASE i AdisBase (od 1995 r.). Ponadto przeszukano pozycje bibliograficzne odnalezionych opublikowanych prac, rejestry badań klinicznych, strony internetowe m.in. producenta leku i agencji HTA. Data ostatniego przeszukania: 14 IV 2011 r.	Pubmed oraz abstrakty konferencyjne: American Society of Hematology, European Hematology Association i American Society of Clinical Oncology od 2007 roku. Ponadto przeszukano pozycje bibliograficzne odnalezionych opublikowanych prac.	Pubmed Data przeszukania: do XI 2008 Ponadto przeszukano pozycje bibliograficzne odnalezionych opublikowanych prac.

Vidal 2009 [52, 53, 54]	Keating 2010 [55]	Coxwell 2011 [56]	Archini 2011 [57]	Aksy 2009 [58]
<b>Wiązane badania</b>				
<p>Wiśród prac dotyczących RTX w ramach terapii I linii uwzględniono 5 badań RCT (Ardeszha 2010, Hochster 2007, Hochster 2009, Martinelli 2010, Salles 2010).</p>	<p>1 badanie RCT (Hochster 2009) dotyczące terapii podtrzymującej RTX po I linii leczenia indukcyjnego u chorych z FL (w niniejszej pracy nie przedstawiono wyników PS Keating 2010 dla pozostałych ocenianych w tym przeglądzie wskazań, ponieważ nie było to przedmiotem niniejszej analizy)</p>	<p>W analizie skuteczności uwzględniono 2 RCT (PRIMA i Hochster 2009) oraz przegląd Vidal 2009, zaś w analizie bezpieczeństwa wykorzystano dane z 3 badań klinicznych (PRIMA, MAXIMA, SAKK 35/ 03), metaanalizy (Aksy 2009), dane ze strony producenta leku oraz ChP, ze strony EMA.</p>	<p>W analizie uwzględniono wyniki 5 zakończonych badań RCT, wstępne wyniki badania PRIMA oraz 1 metaanalizę.</p>	<p>5 badań RCT oraz 4 badania II fazy bez grupy kontrolnej</p>
<b>Łączna skuteczność próby</b>				
<p>RTX vs obserwacja w ramach terapii I linii – 1913 pacjentów, z czego 1 642 zostało uwzględnionych w metaanalizie.</p>	<p>W odnalezionym badaniu 311 z 387 pacjentów leczonych w ramach terapii indukcyjnej (CVP) otrzymało RTX w ramach terapii podtrzymującej.</p>	<p>Łącznie w odnalezionych badaniach pierwotnych dotyczących skuteczności uczestniczyło 1 246 pacjentów. Nie podano liczebności pacjentów w badaniach wykorzystanych w analizie bezpieczeństwa z wyj. PRIMA (1 009 pacjentów), zaś w metaanalizie Aksy 2009 uwzględniono łącznie 1060 pacjentów.</p>	<p>Łącznie we wiązanych badaniach uczestniczyło 1 932 pacjentów.</p>	<p>W badaniach RCT uczestniczyło 1060 pacjentów, zaś w badaniach bez grupy kontrolnej 109 osób.</p>
<b>Ocena jakości dowodów naukowych</b>				
<p>W pracy oceniono jakość metodyczną zebranych dowodów naukowych. Oceny dokonano pod względem uchybia kodu alokacji, zasieplenia, metody przypisania pacjentów do grup oraz typu analizy wyników.</p>	<p>Brak informacji</p>	<p>Brak informacji</p>	<p>Brak informacji</p>	<p>Brak informacji</p>
<b>Wyniki</b>				

Vidal 2009 [52, 53, 54]	Kreting 2010 [55]	Concell 2011 [56]	Archivi 2011 [57]	Aksow 2009 [58]
<p>W analizie uwzględniono 9 badań RCT, z czego 5 dotyczyło terapii w ramach I linii.</p> <p>U pacjentów wczesniej nieleczonych (I linia terapii) wykazano istotne statystycznie różnice w odniesieniu do PFS na korzyść pacjentów leczonych RTX w ramach terapii podtrzymującej (HR=0,52 [0,44; 0,61]) w porównaniu do obserwacji, aczkolwiek nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego (HR=0,86 [0,60; 1,25]).</p> <p>W analizie bezpieczeństwa (na podstawie wszystkich odnalezionych badań - niezależnie od linii terapeutycznej) wykazano, że terapia podtrzymująca RTX istotnie zwiększa ryzyko działań niepożądanych w 3 lub 4 stopniu toksyczności (RR=1,60 [1,29; 1,99]), infekcji (RR=1,57 [1,40; 2,00]) oraz działań niepożądanych będących przyczyną konieczności przerwania terapii (RR=2,72 [1,30; 5,68]).</p>	<p>Na podstawie wyników badania Hochster 2009 wykazano, że terapia podtrzymująca RTX jest bardziej efektywna w porównaniu do obserwacji u pacjentów z chłoniakiem o niskim stopniu złożowości (FL, SL), u których nie wystąpiła progresja po I linii chemioterapii indukcyjnej schematem CVP.</p> <p>W grupie pacjentów poddanych terapii RTX w porównaniu do grupy nieleczonych (obserwacja) wykazano wydłużenie mediany PFS (HR=0,4 [0,3; 0,5]). Stwierdzono wyższy odsetek pacjentów z 3-letnim wskaźnikiem PFS (&lt;math&gt;p&lt;0,001&lt;/math&gt;) w tym w podgrupie pacjentów z FL (64% vs 33%).</p> <p>Wskaźnik 3-letniego przeżycia całkowitego nie różnił się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami, zarówno dla populacji ogółem oraz w podgrupie pacjentów z FL (91% vs 86%).</p> <p>W grupie leczonych RTX u 22% pacjentów odnotowano poprawę w zakresie odpowiedzi na leczenie (u 33 konwersja z PR na CR, u 1 ze stabilnej choroby na CR I u 1 ze stabilnej choroby na PR), natomiast w grupie podanej obserwacji odsetek ten wynosił 7% (u 9 konwersja z PR na CR I u 1 ze stabilnej choroby na PR).</p>	<p>Na podstawie badania Hochster 2009 (mediana okresu obserwacji 3,7 roku), wykazano, że u chorych na FL leczonych RTX w ramach terapii podtrzymującej (1375 mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 4 tyg., co 6 mies. przez 4 cykle), mediana czasu do progresji choroby wynosiła 4,3 roku, zaś u pacjentów w grupie obserwacji 1,3 roku.</p> <p>Wskaźnik 3-letniego PFS wynosił 64% w grupie RTX w porównaniu do 33% w grupie obserwacji (HR=0,4 [0,3; 0,6]).</p> <p>Wyniki badania PRIM3 zostały szczegółowo opisane w niniejszym opracowaniu, dlatego pominięto je w opisie wyników.</p> <p>Wyniki metaanalizy Vidal 2009 zostały opisane w kolumnie 1 tej tabeli.</p> <p>W przeglądzie Crocetti 2011 przedstawiono wyniki wskazujące na istotne statystycznie różnice w zakresie OS u pacjentów leczonych RTX w porównaniu do obserwacji. Wynik ten pochodzi z metaanalizy Vidal 2009 i został on używany na podstawie wszystkich odnalezionych badań, w tym uwzględniających pacjentów leczonych w kolejnych liniach terapeutycznych.</p> <p>W trakcie plewnszel Infuzji RTX należy się spodziewać reakcji związanych z podaniem leku takich jak: gorączka, dreszcze, nudności, świąd, obrzęk naczyń słuchawki, niedociśnienie, ból głowy, skurcz oskrzeli, pokrzywka, wysypka, wymioty, bóle mięśni, zawroty głowy lub nadciśnienie. Ryzyko tych zdarzeń spada wraz każdą kolejną infuzją. Ciężkie infekcje mogą wystąpić w trakcie leczenia I do roku po zakończeniu terapii</p>	<p>U pacjentów z FL leczonych w ramach I linii terapią podtrzymującą RTX w porównaniu do obserwacji prowadzi do istotnej poprawy w zakresie PFS, aczkolwiek nie wykazano różnic w odniesieniu do OS niezależnie od rodzaju leczenia indukcyjnego (RTX, chemioterapia czy immunochemioterapia).</p> <p>Terapia podtrzymująca RTX jest generalnie dobrze tolerowana, towarzyszy jej z reguły łagodna toksyczność. Istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia neutropenii, hipogammaglobulinemii i infekcji górnych dróg oddechowych.</p> <p>Ponadto nie stwierdzono nieoczekiwanych lub skumulowanych działań niepożądanych. Nie stwierdzono również jej wpływu na jakość życia.</p>	<p>Na podstawie wyników odnalezionych badań RCT u pacjentów leczonych RTX w porównaniu do tych nieleczonych wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko infekcji (8,1% vs 3,9%; <math>p=0,004</math>; RR=2,8 [1,3; 6,2]) oraz neutropenii (13,4% vs 6,3%; <math>p&lt;0,001</math>; RR=2,4 [1,5; 3,9]).</p> <p>Na podstawie badań II fazy stwierdzono że u pacjentów stosujących RTX odsetek pacjentów z infekcjami i neutropenią wynosił odpowiednio 15,6% i 11,9%.</p> <p>Nie stwierdzono zgodów związanych z leczeniem.</p>

Vidal 2009 [52, 53, 54]	Meeting 2010 [55]	Cortell 2011 [56]	Archivi 2011 [57]	Aksow 2009 [58]
		<p>RTX, infekcje te mogą być śmiertelne. Istnieje ryzyko wystąpienia dławicy pierzawej, zaburzeń rytmu serca, ciężkiej toksyczności nerkowej, niedrożności lub perforacji jelita, PML, zespołu lisy guza, ciężkich reakcji białej szuszczy.</p> <p>Monoterapia RTX jest związana z ryzykiem wysięgnięcia cytoperii oraz z obniżeniem poziomu immunoglobulin. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań PRIMA i Alsow 2009 opisano w innych miejscach niniejszego dokumentu.</p>		
<b>Podsumowanie i wnioski autorów pracy</b>				
<p>Terapia podtrzymująca RTX u pacjentów wcześniej nieleczonych istotnie zwiększa</p> <p>prawdopodobieństwo PFS, aczkolwiek nie wykazano wpływu na OS. Terapia podtrzymująca z wykazywaniem RTX wiąże się ze wzrostem ryzyka działań niepożądanych w 3 lub 4 stopniu toksyczności, infekcji oraz konieczności przerwania terapii z powodu działań niepożądanych.</p>	<p>Terapia podtrzymująca RTX w porównaniu do obserwacji pozwala na wydłużenie mediany PFS. Nie wykazano jej wpływu na przeżycie całkowite.</p>	<p>Dwuletnia monoterapia podtrzymująca RTX wydłuża PFS w porównaniu z obserwacją u pacjentów z chłoniakiem, którzy uzyskali odpowiedź w ramach I linii leczenia indukcyjnego (RTX+chemioterapia). Ponadto terapia podtrzymująca RTX w porównaniu z obserwacją znacząco opóźnia czas do kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi oraz kolejnej chemioterapii. RTX w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa u pacjentów z chłoniakiem grudkowym bez nowych lub nieoczekiwanych AE w porównaniu z leczeniem indukcyjnym.</p>	<p>Zekrane dane wskazują, że terapię podtrzymującą RTX należy traktować jako ważny element strategii terapeutycznych u pacjentów z FL. Niezależnie od rodzaju terapii indukcyjnej zastosowanie leczenia podtrzymującego pozwala na wydłużenie PFS w stosunku do obserwacji. Nie wykazano wpływu na przeżycie całkowite (jakość życia).</p>	<p>Terapia podtrzymująca RTX istotnie statystycznie zwiększa ryzyko infekcji oraz neutropenii u pacjentów z chłoniakiem (FL, MCL, DLBCL), w szczególności na podwyższone ryzyko infekcji uprzednio schematem zawierającym fludarabine.</p>

## 7. Charakterystyka i ocena wiarygodności badania RCT porównującego rytuksymab z obserwacją

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej wymienionych w rozdziale 4.3 przy zastosowaniu strategii wyszukiwania przedstawionej w rozdziale 16.1 odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne PRIMA, opublikowane w 2 doniesieniach naukowych [33, 34], które spełniało kryteria włączenia opisane w rozdziale 4.2. W pracy tej oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo 2-letniej terapii podtrzymującej rytuksymabem względem obserwacji u pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii (schematy terapii indukcyjnej zawierające rytuksymab).

Do terapii indukcyjnej zakwalifikowano 1 217 dorosłych pacjentów w wieku 22-87 lat (mediana 56 lat) z nieleczonym uprzednio nieziarniczym chłoniakiem grudkowym, z czego 1193 pacjentów (98%) otrzymało jedną z trzech terapii systemowych stosowanych w rutynowej praktyce klinicznej (R-CHOP, R-CVP, R-FCM) (24 chorych nie otrzymało terapii indukcyjnej z powodu wykluczenia ośrodka biorącego udział w badaniu ze względu na niestosowanie się do zasad dobrej praktyki klinicznej – 15 pacjentów albo utraty pacjentów z badania przed rozpoczęciem terapii indukcyjnej – 9 pacjentów). U większości (74%) pacjentów w ramach terapii indukcyjnej zastosowano schemat R-CHOP, natomiast schematy R-CVP i R-FCM podano odpowiednio u 23% i 4% pacjentów. Do badania włączono pacjentów ze wstępnym rozpoznaniem, wykonanym w każdym z ośrodków biorących udział w badaniu, nieziarniczego chłoniaka grudkowego w stopniu klinicznego zaawansowania 1, 2 lub 3a. W wyniku szczegółowej oceny histologicznej wykonanej centralnie u 93% osób rozpoznanie to potwierdzono u 994 chorych (89% pacjentów poddanych ocenie). Pacjenci z innym typem chłoniaka (w tym z chłoniakiem grudkowym w stopniu zaawansowania 3b) stanowili 5% ogółu populacji uczestniczącej w badaniu, natomiast u 6% chorych nie udało się ustalić typu chłoniaka – chłoniak niesklasyfikowany lub brak możliwości oceny z przyczyn technicznych. U 55% pacjentów włączonych do badania stwierdzono zajęcie szpiku kostnego, a większość chorych (90%) stanowili pacjenci w III lub IV stopniu zaawansowania choroby według skali Ann Arbor. Pozostałe dane dotyczące charakterystyki populacji, która otrzymała terapię indukcyjną przedstawiono w tabeli poniżej.

Odpowiedź na terapię indukcyjną oceniano po 2-4 tygodniach po podaniu ostatniego cyklu leczenia indukcyjnego. Spośród 1193 chorych poddanych terapii indukcyjnej, do fazy randomizowanej (rytuksymab w terapii podtrzymującej vs obserwacja) włączono 1019 (85,4%) pacjentów, u których uzyskano częściową, całkowitą bądź całkowitą niepotwierdzoną odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Odpowiedź całkowitą lub odpowiedź całkowitą niepotwierdzoną po terapii indukcyjnej stwierdzono u 71% chorych w grupie rytuksymabu oraz u 70% chorych w grupie obserwacji. Do terapii podtrzymującej rytuksymabem przydzielono losowo 505 chorych, zaś 513 osób przydzielono losowo do obserwacji (jeden pacjent zmarł w okresie przeprowadzania randomizacji) i ta grupa chorych została włączona do analizy skuteczności (analiza ITT dla skuteczności). Charakterystyka populacji w obu porównywanych grupach była zbliżona i nie odbiegała od tej dotyczącej ogółu pacjentów poddanych terapii indukcyjnej. Szczegółowe dane w zakresie charakterystyki populacji w obu grupach przedstawiono w tabeli poniżej.

W ramach terapii podtrzymującej rytuksymab podawano w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> dożylnie co 8 tygodni, począwszy od 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki terapii indukcyjnej. Ocenianą interwencję otrzymało ostatecznie 501 pacjentów (4 chorych utracono z badania przed rozpoczęciem leczenia), natomiast obserwacji poddano ostatecznie 508 pacjentów (5 chorych utracono z badania przed rozpoczęciem obserwacji) i ta grupa chorych została włączona do analizy bezpieczeństwa (analiza mITT dla bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie podtrzymujące / obserwację).

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

Mediana okresu obserwacji od zakończenia 2-letniej terapii podtrzymującej lub obserwacji w badaniu PRIMA wynosiła 36 miesięcy. W pracy oceniano punkty końcowe dotyczące zarówno skuteczności, jak również profilu bezpieczeństwa. Badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości 2-letniej terapii podtrzymującej rytuksymabem nad obserwacją (badanie typu *superiority*) w odniesieniu do czasu przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z niezłazniczym chłoniakiem grudkowym.

W tabeli poniżej (Tabela 12) przedstawiono charakterystykę randomizowanego badania PRIMA wraz z oceną jego jakości oraz wiarygodności.

Tabela 12. Charakterystyka badania PRIMA [33, 34]

<b>PRIMA [33, 34]</b>	
<p><b>Typ badania:</b> badanie kliniczne III fazy, RCT</p> <p><b>Badanie superiority</b> (zaprojektowana w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości rytuksymabu nad obserwacją)</p> <p><b>Porównanie:</b> rytuksymab vs obserwacja</p>	
<b>Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania</b>	
<p style="text-align: center;"><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p><b>Faza terapii indukcyjnej:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt; 18 lat,</li> <li>nieleczony wcześniej niezłaniaczy chłoniak grudekowy w 1, 2 lub 3a stopniu klinicznego zaawansowania (diagnoza potwierdzona biopsją węzłów chłonnych wykonaną w okresie 4 mjes. przed włączeniem do badania) wymagający terapii systemowej,</li> <li>chorzy, spełniający <math>\geq 1</math> z kryteriów wysokiego obciążenia chorobą: <ul style="list-style-type: none"> <li>występowanie dużych zmian węzłowych (<i>bulky disease</i>) – co najmniej jedna zmiana przekraczająca 7 cm,</li> <li>występowanie 3 oddzielnych zmian o średnicy <math>\geq 3</math> cm;</li> <li>objawowe powiększenie śledziony,</li> <li>ucisk na organy wewnętrzne spowodowany guzem, wysiękiem opłucnowym lub otrzewnowym,</li> <li>podniesione stężenie LDH lub <math>\beta_2</math>-mikroglobuliny w surowicy,</li> <li>objawy typu B,</li> </ul> </li> <li>stan sprawności w skali ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) nie wyższy niż 2,</li> <li>prawidłowe funkcje hematologiczne (z wyj. nieprawidłowości związanych z występowaniem chłoniaka).</li> </ol> <p><b>Faza terapii podtrzymującej:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>uzyskanie całkowitej, całkowitej niepotwierdzonej lub częściowej odpowiedzi na leczenie indukcyjne w schemacie zawierającym RTX - oceniane po 2-4 tyg. od zakończenia ostatniego cyklu terapii,</li> <li>przyjęcie jednej z trzech terapii indukcyjnych stosowanych standardowo w leczeniu indukcyjnym I linii (każdy z ośrodków wybierał samodzielnie preferowany schemat leczenia) - <u>co najmniej 6 cykli R-CVP</u> (cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. w 1. dniu, wintkrystyna 1,4 mg/m<sup>2</sup> [2 mg] i.v. w 1. dniu, prednizon 40 mg/m<sup>2</sup> doustnie w 1-5 dniu; zalecane 8 cykli 3-tyg.) <u>lub 4 cykle R-CHOP</u> (cyklofosfamid 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. w 1. dniu, wintkrystyna 1,4 mg/m<sup>2</sup> [2 mg] i.v. w 1. dniu, dokсорubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. w 1. dniu, prednizon 100 mg doustnie w 1-5 dniu; zalecane 6 cykli 3-tyg.) <u>lub 4 cykle R-FCM</u> (fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. w 1-3 dniu, cyklofosfamid 200 mg/m<sup>2</sup> doustnie w 1-3 dniu, mitoksantron 6 mg/m<sup>2</sup> i.v. w 1. dniu; zalecane 6 cykli 4 tyg.) (każda terapia z podaniem RTX 375 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu; co najmniej 6-krotne podanie RTX; dla schematów R-CHOP i R-FCM odpowiednio dodatkowe dawki RTX, by uzyskać odpowiednią ekspozycję na przeciwciała podczas terapii indukcyjnej) bez opóźnień &gt;2 tyg. pomiędzy cyklami.</li> </ol>	<p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <p><b>Faza terapii indukcyjnej:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>chłoniak grudekowy w stopniu klinicznego zaawansowania 3b lub transformujący w DLBCL,</li> <li>zajęcie ośrodkowego układu nerwowego,</li> <li>oczekiwana długość trwania życia &lt;6 mies.,</li> <li>wcześniej przebyta choroba nowotworowa z wyj. prawidłowo leczonego nieczerniakowego raka skóry lub raka <i>in-situ</i> szyjki macicy,</li> <li>nieprawidłowa czynność wątroby i/lub nerek (z wyj. zaburzeń związanych z występowaniem chłoniaka),</li> <li>alergia bądź nadwrażliwość na białka mysie w wywładzie,</li> <li>zakażenie wirusem HIV lub aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C (nie wykonywano obowiązkowo badań na nosicielstwo),</li> <li>przebyta poważna operacja lub stosowanie kortykosteroidów w dawce &gt;20 mg / dobę w okresie 1 mies. przed rozpoczęciem badania,</li> </ol> <p><b>Faza terapii podtrzymującej:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>poważne zaburzenia stanu zdrowia wpływające negatywnie na możliwość uczestnictwa w badaniu lub duża toksyczność związana z terapią indukcyjną, która wykluczałaby możliwość kwalifikacji do badania.</li> </ol>
<b>Metodyka badania</b>	
<b>Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja</b>	Randomizacja centralna w stosunku 1:1 ze stratyfikacją / za pomocą systemu komputerowego (przydział do grupy metodą blokową – 4 elementy w bloku) / stratyfikacja ze względu na rodzaj terapii indukcyjnej, odpowiedź na terapię indukcyjną, region geograficzny oraz ośrodek badawczy.
<b>Zaślepienie próby</b>	Badanie typu <i>open-label</i>
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	prawidłowe
<b>Podtyp badania wg Wytucznych AOTM</b>	IIA
<b>Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)</b>	3
<b>Typ analizy wyników</b>	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do grup [nie włączono jednego chorego,

PRIMA [33, 34]				
	który zmarł w okresie przeprowadzania randomizacji – RTX=505, obserwacja=513); <b>Bezpieczeństwo:</b> MITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do grup, którzy rozpoczęli interwencję / obserwację – RTX=501, obserwacja=508)			
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	Podano szczegółowe dane odnośnie do liczby osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem wraz z przyczynami na każdym etapie badania. 21,6% vs 33,5% pacjentów poddanych interwencji (RTX vs obserwacja) nie ukończyło okresu obserwacji.			
Miejsce badania	Wieloośrodkowe (223 ośrodki); międzynarodowe (25 krajów)			
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	Badanie finansowane przez: <i>Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA), F Hoffmann-La Roche</i> / poszczególni autorzy deklarowali występowanie konfliktu interesów takiego jak otrzymanie honorarium za opinie eksperckie, przygotowanie materiałów edukacyjnych itp., grantów od firmy Roche i/lub Genentech. W publikacji opisano szczegółowo występujący konflikt interesów oraz udział firm w przeprowadzeniu badania.			
Parametry podlegające ocenie w badaniu (oceniene punkty końcowe)	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS - <i>progression free survival</i> ), progresja choroby, całkowite przeżycie (OS - <i>overall survival</i> ), przeżycie wolne od zdarzenia (EFS - <i>event-free survival</i> ), czas do kolejnej terapii chłoniaka (TTNT - <i>time to next anti-lymphoma treatment</i> ), czas do kolejnej chemioterapii (TTNCT - <i>time to next chemotherapy treatment</i> ), całkowita odpowiedź na leczenie (CR - <i>complete response</i> ), całkowita odpowiedź na leczenie niepotwierdzona (CRu - <i>complete response unconfirmed</i> ), jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i FACT-G, zgony, AE ogółem, AE prowadzące do przerwania leczenia, poszczególne AE, utrata pacjentów z badania, przerwanie terapii, poziom immunoglobulin.			
Wiarygodność badania – ocena w skali Jadad				
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?				TAK
Czy badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie?				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 zaślepienia 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 zaślepienia i jest ona nieprawidłowa?				NIE
<b>SUMA punktów:</b>				<b>3/5</b>
Charakterystyka populacji				
Cecha / parametr	Terapia indukcyjna	Terapia podtrzymująca		Wartość p*
		Rytuksymab	Obserwacja	
Liczba osób	1193	505	513	ND
Wiek (w latach) – mediana (zakres)	56 (22-87)	57 (26-79)	55 (22-84)	bd
Liczba (%) osób w wieku >60 lat	423 (35)	176 (35)	180 (35)	bd
Liczba (%) mężczyzn	622 (52)	270 (53)	263 (51)	bd
III/IV stadium choroby wg Ann Arbor – n (%)	1075 (90)	459 (91)	459 (89)	bd
Wstępna diagnoza FL w ośrodku (Inna niż 3b) – n (%)	1188 (100)	504 (100)	512 (100)	bd
Liczba (%) osób z potwierdzoną centralnie diagnozą (ocena patologiczną):				
potwierdzony chłoniak grudkowy (Inny niż 3b)	1115 (93)	467 (92)	487 (95)	
Inny <sup>1</sup>	994 (84)	425 (84)	433 (84)	bd
niesklasyfikowany lub brak możliwości oceny z przyczyn technicznych	56 (5)	16 (3)	28 (5)	
	65 (6)	26 (5)	26 (5)	
Zajęcie szpiku kostnego – n (%)	654 (55)	275 (54)	285 (56)	bd



PRIMA [33, 34]				
Wystąpienie objawów grupy B – n (%)	388 (33)	160 (32)	156 (30)	bd
Poziom LDH powyżej górnej granicy normy – n (%)	403 (34)	173 (34)	164 (32)	bd
Poziom hemoglobiny <120 g/l – n (%) (dane dostępne dla 1 188 chorych)	239 (20)	100 (20)	96 (19)	bd
Poziom $\beta_2$ -mikroglobuliny $\geq 3$ mg/l – n (%) (dane dostępne dla 1 101 chorych)	348 (32)	148 (32)	132 (28)	bd
Wynik w skali sprawności ECOG $\geq 1$ – n (%)	434 (36)	181 (36)	172 (34)	bd
<b>Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (FLIP) – n (%):</b>				
Niski (0-1 czynników ryzyka)	254 (21)	106 (21)	110 (21)	bd
Umiarkowany (2 czynniki ryzyka)	423 (36)	183 (36)	187 (36)	
Wysoki (3-5 czynników ryzyka)	514 (43)	215 (43)	216 (42)	
<b>Terapia indukcyjna – n (%):</b>				
R-CHOP	885 (74)	382 (76)	386 (75)	bd
R-CVP	272 (23)	109 (22)	113 (22)	
R-FCM	45 (4)	14 (3)	14 (3)	
<b>Odpowiedź na terapię indukcyjną – n (%):</b>				
całkowita	-	205 (41)	195 (38)	bd
całkowita niepotwierdzona	-	155 (31)	165 (32)	
częściowa	-	139 (28)	152 (30)	
Inna <sup>2</sup>	-	6 (1)	1 (<1)	
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja	2-letnia terapia podtrzymująca rytuksymabem (12 dawek rytuksymabu 375 mg/m <sup>2</sup> dożylnie co 8 tygodni, począwszy od 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki terapii indukcyjnej)			
Komparator	Obserwacja			
Okres obserwacji	okres leczenia podtrzymującego: 2 lata - 96 tygodni (łącznie 12 dawek; RTX podawany co 8 tygodni); planowany okres obserwacji: 3 lata od zakończenia terapii podtrzymującej mediana [1. - 3. kwartyli] okresu obserwacji: 36 [30-42] miesięcy			
Dodatkowe informacje / uwagi				
<p><sup>1</sup> - do tej kategorii zaliczono pacjentów z FL w stadium zaawansowania 3b (n=12), DLBCL z FL (n=24), DLBCL (n=10), chłoniakiem z komórek płaszczą - MCL (n=6), chłoniakiem limfocytowym (n=2), chłoniakiem Hodgkina (n=1), chłoniakiem angioimmunoblastycznym z komórek T (n=1). Podane liczebności dotyczą pacjentów, którzy otrzymali terapię indukcyjną;</p> <p><sup>2</sup> - po opracowaniu danych odnotowano, iż u 1 pacjenta z grupy kontrolnej i 4 pacjentów w grupie RTX stwierdzono stabilną chorobę w okresie randomizacji, natomiast u 2 innych pacjentów z grupy RTX nie przeprowadzono oceny odpowiedzi na terapię indukcyjną;</p> <p>* - wartość p dla różnicy pomiędzy grupami (rytuksymab vs obserwacja).</p> <p>Badanie zaprojektowano w celu wykazania, że podanie rytuksymabu w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego zamiast obserwacji zwiększa o 45% medianę przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z FL.</p>				

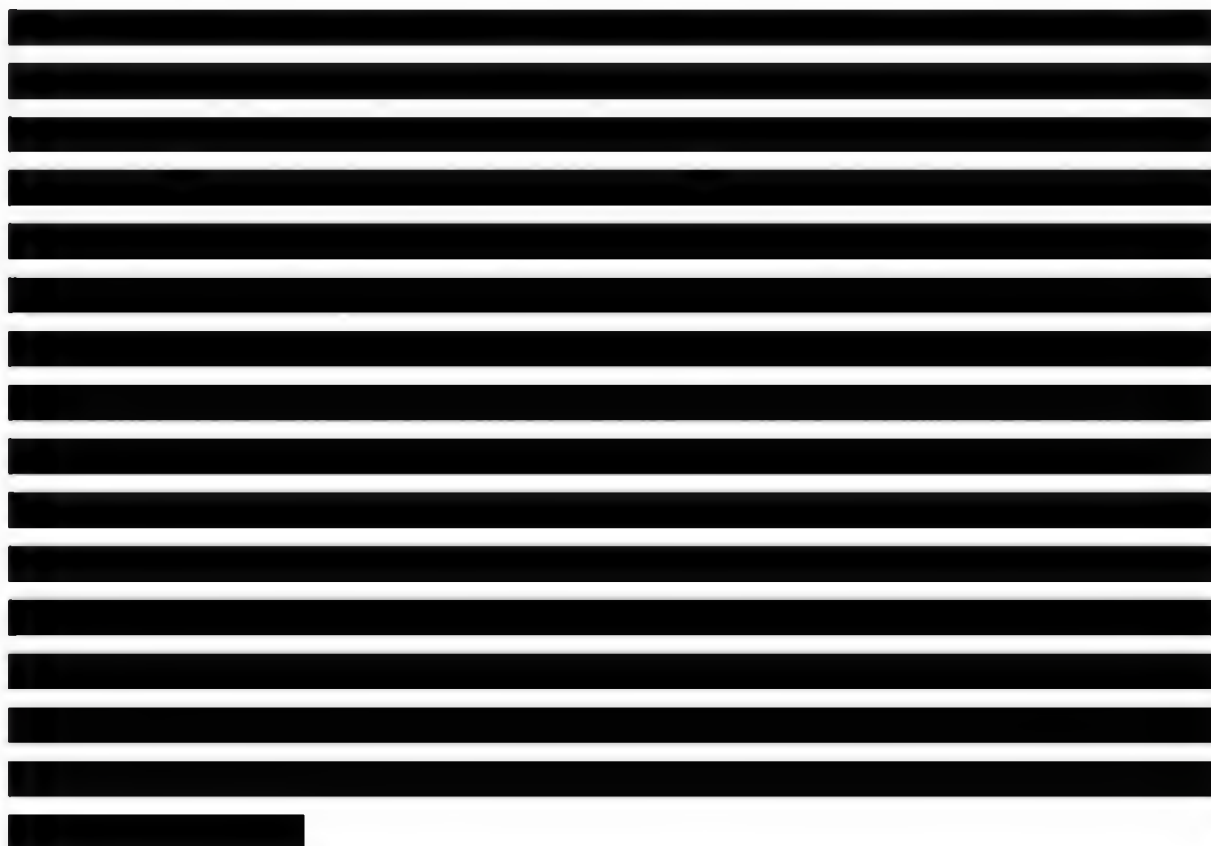
## 8. Wyniki analizy klinicznej dla porównania rytuksymab vs obserwacja

### 8.1. Przeżycie całkowite

W badaniu PRIMA w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 36 miesięcy, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup. W okresie obserwacji zmarło ogółem 5,1% pacjentów w grupie rytuksymabu oraz 5,8% pacjentów w grupie kontrolnej (rozdział 8.2). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (HR=0,87 [0,51; 1,47]). (Tabela 13)

Tabela 13. Przeżycie całkowite dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Mediana OS		HR [95% CI]	Wartość p	GRADE
		rytuksymab	obserwacja			
Przeżycie całkowite (od momentu randomizacji)	36 miesięcy	Nie osiągnięto	Nie osiągnięto	0,87 [0,51; 1,47]	0,60	wysoki



## 8.2. Zgony

W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 36 miesięcy, odnotowano 26 zgonów w grupie 505 pacjentów poddanych terapii rytuksymabem oraz 30 zgonów w grupie 513 pacjentów poddanych obserwacji. Z powodu progresji choroby zmarło 21 i 27 pacjentów w grupie rytuksymabu i obserwacji odpowiednio. Pięciu pacjentów w grupie rytuksymabu oraz trzech chorych w grupie obserwacji zmarło natomiast przed wystąpieniem progresji choroby. Spośród 5 zgonów niezwiązanych z progresją choroby w grupie rytuksymabu jeden przypadek został uznany za potencjalnie związany z leczeniem. Jego przyczyną było wystąpienie piorunującego zapalenia wątroby typu B. Pozostałe przyczyny zgonów niezwiązanych z progresją choroby w grupie rytuksymabu to inna choroba nowotworowa, wypadek, krwotok płucny oraz nagły zgon z nieznanych przyczyn, zaś w grupie obserwacji 3 pacjentów zmarło z powodu innych chorób nowotworowych.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby zgonów ( [REDACTED] liczby zgonów niezwiązanych z progresją choroby [REDACTED] jak również zgonów związanych z leczeniem ( [REDACTED] (Tabela 14)

Tabela 14. Zgony dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	rytuksymab		obserwacja		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Zgony ogółem	36 miesięcy	26/505	5,1	30/513	5,8				wysoki
Zgony niezwiązane z progresją choroby		5/505	1,0	3/513	0,6				wysoki
Zgony związane z leczeniem		1/501	0,2	0/508	0,0				wysoki

## 8.3. Przeżycie wolne od progresji choroby i progresja choroby

W badaniu PRIMA zaprezentowano wyniki dotyczące liczby pacjentów z progresją choroby, jak również czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 36 miesięcy. Przeżycie wolne od progresji choroby definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby, nawrotu choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie rytuksymabu nie została osiągnięta w okresie obserwacji, natomiast w grupie obserwacji mediana ta została oszacowana na 48,3 miesiąca. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odniesieniu

do przeżycia wolnego od progresji choroby na korzyść grupy rytuksymabu, który zmniejszał ryzyko progresji choroby o 45% w porównaniu do grupy obserwacji (HR=0,55 [0,44; 0,68]). (Tabela 15)

Tabela 15. Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Mediana PFS		HR [95% CI]	Wartość p	GRADE
		rytuksymab	obserwacja			
Przeżycie wolne od progresji choroby	36 miesięcy	Nie osiągnięto	48,3 mies.	0,55 [0,44; 0,68]	<0,0001	wysoki

W okresie obserwacji u 130 z 505 pacjentów w grupie rytuksymabu oraz u 218 z 513 pacjentów w grupie obserwacji stwierdzono progresję choroby. Wykazano, że ryzyko wystąpienia progresji choroby w grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy poddanej jedynie obserwacji jest istotnie statystycznie niższe (██████████) co oznacza, iż stosując ██████ chorych rytuksymab w terapii podtrzymującej zamiast obserwacji, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć progresji choroby w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy (mediana). (Tabela 16)

Tabela 16. Progresja choroby dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	rytuksymab		obserwacja		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Progresja choroby	36 miesięcy	130/505	25,7	218/513	42,5	██████████	██████████	██████████	wysoki

W Tabeli 17 przedstawiono wyniki uzyskane w podgrupach pacjentów podzielonych ze względu na wiek, płeć, wynik wskaźnika FLIPI, rodzaj terapii indukcyjnej oraz rodzaj odpowiedzi uzyskanej po terapii indukcyjnej. Wykazano zbliżony efekt terapii podtrzymującej rytuksymabem w ocenianych podgrupach z wyjątkiem podgrupy leczonej schematem R-CVP w ramach terapii indukcyjnej, gdzie uzyskano wynik na pograniczu istotności statystycznej (populacja w podgrupie pacjentów stosujących schemat R-FCM była zbyt niska, aby wyciągać wnioski odnośnie istotności różnic pomiędzy grupami). Jako czynniki prognostyczne pozwalające na uzyskanie dłuższego okresu przeżycia wolnego od progresji choroby autorzy badania, oprócz zastosowania podtrzymującej terapii rytuksymabem, wymieniają wiek  $\geq 60$  lat ( $p=0,0013$ ), płeć żeńską ( $p=0,013$ ), niższą wartość wskaźnika FLIPI ( $p<0,0001$ ) oraz schemat R-CHOP lub R-FCM jako terapia indukcyjna ( $p=0,0029$ ).

Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania rytuksymab vs obserwacja – analiza w podgrupach

Podgrupa	N	HR [95% CI]	GRADE	
Wiek	<60 lat	624	0,49 [0,37; 0,65]	wysoki
	$\geq 60$ lat	394	0,67 [0,47; 0,94]	wysoki
Płeć	kobiety	485	0,63 [0,45; 0,87]	wysoki

Podgrupa	N	HR [95% CI]	GRADE
mężczyźni	533	0,48 [0,36; 0,64]	wysoki
FLIPI	≤1	0,39 [0,21; 0,72]	wysoki
	2	0,44 [0,30; 0,64]	wysoki
	≥3	0,68 [0,51; 0,92]	wysoki
Terapia indukcyjna	R-CHOP	0,51 [0,39; 0,65]	wysoki
	R-CVP	0,68 [0,45; 1,02]	wysoki
	R-FCM	0,54 [0,13; 2,24]	wysoki
Odpowiedź na terapię indukcyjną	CR/CRu	0,57 [0,44; 0,74]	wysoki
	PR	0,48 [0,32; 0,72]	wysoki

#### 8.4. Przeżycie wolne od zdarzeń

W badaniu PRIMA przedstawiono również wyniki dotyczące przeżycia wolnego od zdarzeń w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 36 miesięcy. Przeżycie wolne od zdarzeń definiowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby, nawrotu choroby, zgonu niezależnie od przyczyny lub potrzeby kolejnej terapii niezależnie od powodów.

W pracy nie przedstawiono mediany przeżycia wolnego od zdarzeń dla poszczególnych grup. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść rytuksymabu. Lek ten istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko wystąpienia zdarzenia w porównaniu do grupy obserwacji (HR=0,59 [0,48; 0,72]). (Tabela 18)

Tabela 18. Przeżycie wolne od zdarzeń dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Mediana EFS		HR [95% CI]	Wartość p	GRADE
		rytuksymab	obserwacja			
Przeżycie wolne od zdarzeń	36 miesięcy	Brak danych	Brak danych	0,59 [0,48; 0,72]	<0,05	wysoki

#### 8.5. Konieczność zastosowania kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi

Mediana czasu do podania kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi nie została osiągnięta w żadnej z porównywanych grup w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 36 miesięcy. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego na korzyść rytuksymabu względem obserwacji. Terapia rytuksymabem w porównaniu do obserwacji zmniejszała o 40% ryzyko konieczności zastosowania kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi (HR=0,60 [0,47; 0,76]). (Tabela 19)

Tabela 19. Czas do kolejnej terapii chłoniaka dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Mediana TTNT		HR [95% CI]	Wartość p	GRADE
		rytuksymab	obserwacja			
Czas do kolejnej terapii chłoniaka	36 miesięcy	Nie osiągnięto	Nie osiągnięto	0,60 [0,47; 0,76]	<0,0001	wysoki

W okresie obserwacji (mediana 36 miesięcy) u 102 spośród 505 pacjentów w grupie rytuksymabu oraz u 167 spośród 513 pacjentów w grupie obserwacji stwierdzono konieczność zastosowania kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi. Ryzyko wystąpienia konieczności zastosowania kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi w grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy poddanej jedynie obserwacji było istotnie statystycznie niższe (████████████████████) co oznacza, iż stosując ██████ pacjentów rytuksymab zamiast obserwację, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć konieczności zastosowania kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy (mediana). (Tabela 20)

Tabela 20. Konieczność zastosowania kolejnej terapii chłoniaka dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	rytuksymab		obserwacja		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Konieczność zastosowania kolejnej terapii chłoniaka	36 miesięcy	102/505	20,2	167/513	32,6	██████████	██████████	██████████	wysoki

## 8.6. Konieczność zastosowania kolejnej chemioterapii

Mediana czasu do kolejnej chemioterapii nie została osiągnięta w żadnej z porównywanych grup w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 36 miesięcy. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego na korzyść rytuksymabu względem obserwacji. Terapia rytuksymabem w porównaniu do obserwacji zmniejszała o 38% ryzyko konieczności zastosowania kolejnej chemioterapii (HR=0,62 [0,47; 0,81]). (Tabela 21)

Tabela 21. Czas do kolejnej chemioterapii dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	Mediana TTNT		HR [95% CI]	Wartość p	GRADE
		rytuksymab	obserwacja			
Czas do kolejnej chemioterapii	36 miesięcy	Nie osiągnięto	Nie osiągnięto	0,62 [0,47; 0,81]	0,0004	wysoki

W okresie obserwacji (mediana 36 miesięcy) u 80 spośród 505 pacjentów w grupie rytuksymabu oraz u 129 spośród 513 pacjentów w grupie obserwacji stwierdzono konieczność zastosowania kolejnej

chemioterapii. Ryzyko wystąpienia konieczności zastosowania kolejnej chemioterapii w grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy poddanej jedynie obserwacji było istotnie statystycznie niższe [redacted] co oznacza, iż stosując [redacted] pacjentów rytuksymab zamiast obserwację, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć konieczności zastosowania kolejnej chemioterapii w okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy (mediana). (Tabela 22)

Tabela 22. Konieczność zastosowania kolejnej chemioterapii dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	rytuksymab		obserwacja		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Konieczność zastosowania kolejnej chemioterapii	36 miesięcy	80/505	15,8	129/513	25,1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	wysoki

## 8.7. Odpowiedź na leczenie

W badaniu PRIMA dokonano oceny odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii podtrzymującej rytuksymabem (po 2 latach od randomizacji). 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).

Po dwóch latach terapii podtrzymującej rytuksymabem całkowitą lub całkowitą niepotwierdzoną odpowiedź na leczenie obserwowano u 361 spośród 505 pacjentów (71,5%), zaś w grupie podanej jedynie obserwacji odpowiedź tą zarejestrowano u 268 spośród 513 pacjentów (52,2%) (p=0,0001). Różnica pomiędzy grupami w odniesieniu do prawdopodobieństwa całkowitej lub całkowitej niepotwierdzonej odpowiedzi na leczenie w grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy podanej jedynie obserwacji jest istotna statystycznie [redacted] co oznacza, iż stosując [redacted] pacjentów rytuksymab przez 2 lata w ramach terapii podtrzymującej zamiast obserwacji, dodatkowo u jednego z nich można utrzymać całkowitą odpowiedź na leczenie (potwierdzoną lub niepotwierdzoną). (Tabela 23)

Dodatkowo wyższy odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie po terapii indukcyjnej uzyskał całkowitą lub całkowitą niepotwierdzoną odpowiedź na leczenie po 2 latach stosowania rytuksymabu w ramach terapii podtrzymującej (72 ze 139 pacjentów) w porównaniu do grupy niestosującej leczenia podtrzymującego (45 z 152 pacjentów) (p=0,0001). Wykazano, iż zaobserwowane różnice pomiędzy grupami są istotne statystycznie [redacted] (Tabela 23)

Tabela 23. Odpowiedź na leczenie dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy	Okres obserwacji	rytuksymab		obserwacja		RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Całkowita odpowiedź na leczenie (potwierdzona i niepotwierdzona)	ocena 2 lata po randomizacji (po zakończeniu terapii podtrzymującej)	361/505	71,5	268/513	52,2				wysoki
Konwersja z częściowej odpowiedzi w momencie randomizacji na całkowitą odpowiedź po terapii podtrzymującej / obserwacji		72/139	51,8	45/152	29,6				wysoki

## 8.8. Jakość życia związana ze zdrowiem

Oceny jakości życia w badaniu PRIMA dokonano za pomocą dwóch kwestionariuszy - *The Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G) oraz *The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30).

Skala FACT-G została zaprojektowana do oceny jakości życia u pacjentów chorych na raka otrzymujących leczenie. Stosowana jest szeroko u pacjentów z różnymi chorobami nowotworowymi, aczkolwiek nie była ona początkowo przystosowana do oceny jakości życia w długim okresie obserwacji czy u pacjentów w remisji lub poddanych obserwacji. Skala ocenia 4 kategorie: fizyczne samopoczucie (7 pytań, zakres punktacji od 0 do 28 pkt.), społeczne/rodzinne samopoczucie (7 pytań, zakres punktacji od 0 do 28 pkt.), emocjonalne samopoczucie (6 pytań, zakres punktacji od 0 do 24 pkt.) oraz funkcjonalne samopoczucie (7 pytań, zakres punktacji od 0 do 28 pkt.). Każde pytanie jest oceniane w 5-punktowej skali, gdzie 0 oznacza „zupełnie nie”, zaś 4 – „bardzo dużo”. Wynik całkowity jest uzyskiwany poprzez sumę wyników wszystkich kategorii/podskal. Możliwy wynik do uzyskania zawiera się w przedziale pomiędzy 0 a 108 punktów. W przypadku negatywnych pytań punktacja jest odwracana, więc wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Skala została podana walidacji i została oceniona jako przydatny instrument oceny jakości życia u pacjentów z chłoniakiem nieziarnicznym [31].

Kwestionariusz QLQ-C30 został skonstruowany natomiast przez Grupę Badawczą Jakości Życia powstałą przy Europejskiej Organizacji Badania i Leczenia Raka (EORTC - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*). Jest to standardowy kwestionariusz służący do pomiaru jakości życia pacjentów leczonych z powodu choroby nowotworowej. Skala ta została zaadaptowana przez EORTC w ponad 80 wersjach językowych, w tym również w polskiej. Kwestionariusz w wersji 3.0 składa się z 30 pytań i zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego (PF;1-5), pełnienia ról społecznych (RF;6,7), funkcjonowania emocjonalnego (EF;21-24), pamięci i koncentracji (CF;20,25), funkcjonowania społecznego (SF;26,27), trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie (FA;10,12,18), nudności i wymioty (NV;14,15)



oraz ból (PA;9,19), a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia / jakości życia (QL;29,30). Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe jak: utrata apetytu (AP;13), duszności (DY;8), bezsenność (SL;11), zaparcia (CO;16), biegunka (DI;17) oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby (FI;28). Pytania od 1 do 28 są punktowane w 5-punktowej skali od 0 do 4, gdzie 0 oznacza „zupełnie nie”, zaś 4 – „bardzo dużo”, natomiast pytania 29 i 30 dotyczące ogólnej oceny stanu zdrowia / jakości życia punktowane są w 7-punktowej skali, gdzie 1 oznacza „bardzo słabo”, zaś 7 – „doskonale”. Wyższa wartość uzyskana na skali oznacza większe nasilenie badanej cechy. [27, 32]

W okresie 3 lat od momentu rozpoczęcia terapii podtrzymującej rytuksymabem lub obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do poziomu jakości życia mierzonej za pomocą obu z zastosowanych kwestionariuszy zarówno podczas, jak również po zakończeniu terapii podtrzymującej. Wartości końcowe średniego wyniku uzyskanego w obu skalach pomiędzy badanymi grupami po zakończeniu interwencji nie różniły się istotnie statystycznie (Tabela 24). Autorzy badania interpretują te wyniki jako brak pogorszenia jakości życia w związku z obciążeniem, jakim jest konieczność przyjmowania regularnych infuzji leczenia podtrzymującego rytuksymabem (co 2 miesiące) czy też nie pogorszenie się jakości życia pacjentów leczonych rytuksymabem mimo występujących częściej w tej grupie działań niepożądanych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 24. Jakość życia dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy / rodzaj skali	Mediana okresu obserwacji	rytuksymab		obserwacja		MD [95% CI]	Wartość p	GRADE
		N*	Średnia (SD)#	N*	Średnia (SD)#			
FACT-G	36 miesięcy	219	86,6 (8,10)	160	87,2 (6,9)	[REDACTED]	0,68	wysoki
EORTC QLQ-C30		224	75,5 (13,04)	158	75,2 (11,84)	[REDACTED]	0,89	wysoki

\* - liczba pacjentów poddanych ocenie po zakończeniu terapii podtrzymującej / obserwacji w grupie kontrolnej;

# - wynik na zakończenie terapii podtrzymującej / obserwacji w grupie kontrolnej.

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

W badaniu klinicznym PRIMA podano informacje dotyczące utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności terapii. Z powodu braku skuteczności terapii utracono z badania 69 z 505 pacjentów w grupie rytuksymabu oraz 147 z 513 pacjentów w grupie obserwacji. Ryzyko utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia w grupie rytuksymabu

w porównaniu do grupy poddanej jedynie obserwacji było istotnie statystycznie niższe [redacted] co oznacza, iż stosując [redacted] pacjentów rytuksymab w ramach terapii podtrzymującej zamiast obserwacji, dodatkowo u jednego z nich można uniknąć utraty z badania z powodu braku skuteczności leczenia. (Tabela 25)

Tabela 25. Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	rytuksymab		obserwacja		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności	36 miesięcy	69/505	13,7	147/513	28,7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	wysoki

### 8.10. Utrata pacjentów z badania z powodu toksyczności lub przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych

W badaniu klinicznym PRIMA podano informacje dotyczące utraty pacjentów z badania z powodu wystąpienia toksyczności oraz przerywania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Z powodu toksyczności utracono z badania 10 spośród 505 pacjentów w grupie rytuksymabu oraz jednego spośród 513 pacjentów w grupie obserwacji. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego na korzyść grupy kontrolnej [redacted] co oznacza, iż stosując [redacted] pacjentów rytuksymab zamiast obserwacji, dodatkowo jeden z nich może zostać utracony z badania z powodu wystąpienia toksyczności. (Tabela 26)

Z kolei z powodu wystąpienia działań niepożądanych konieczne było przerwanie terapii u 19 z 501 pacjentów w grupie rytuksymabu oraz 8 z 508 pacjentów w grupie obserwacji. Zaobserwowane pomiędzy grupami różnice w odniesieniu do tego punktu końcowego były również istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej [redacted] co oznacza, iż stosując [redacted] pacjentów rytuksymab zamiast obserwacji, dodatkowo u jednego z nich może wystąpić konieczność przerywania terapii z powodu działań niepożądanych. (Tabela 26)

Tabela 26. Utrata pacjentów z badania lub przerwanie terapii z powodu toksyczności dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	rytuksymab		obserwacja		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Utrata pacjentów z badania z powodu toksyczności	36 miesięcy	10/505	2,0	1/513	0,2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	wysoki
Przerwanie terapii z powodu AE		19/501	3,8	8/508	1,6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	wysoki

W tabeli poniżej (Tabela 27) przedstawiono liczbę pacjentów, u których konieczne było przerwanie terapii z powodu wystąpienia określonych działań niepożądanych lub ciąży w obu porównywanych grupach. W grupie rytuksymabu oprócz ciąży (3 pacjentki) konieczne było przerwanie terapii z powodu nowotworów - 5 osób, infekcji - 4 osoby oraz po 1 przypadku z powodu: gorączki neutropenicznej, zaburzenia pracy serca, gorączki, piorunującego zapalenia wątroby, reakcji nadwrażliwości, przetoki oraz zaburzeń czynności płuc. W grupie poddanej wyłącznie obserwacji konieczność przerwania terapii nastąpiła natomiast w wyniku ciąży (u 2 pacjentek) oraz nowotworu (u 6 pacjentów). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane będące przyczyną przerwania terapii.

Tabela 27. Działania niepożądane i cięższe będące przyczyną przerwania terapii dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji	rytuksymab		obserwacja		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NMH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				
Nowotwory	36 miesięcy	5/501	1,0	6/508	1,2				wysoki
Gorączka neutropeniczna		1/501	0,2	0/508	0,0				wysoki
Infekcje		4/501	0,8	0/508	0,0				wysoki
Zaburzenia pracy serca		1/501	0,2	0/508	0,0				wysoki
Ciąża		3/501	0,6	2/508	0,4				wysoki
Gorączka		1/501	0,2	0/508	0,0				wysoki
Piorunujące zapalenie wątroby		1/501	0,2	0/508	0,0				wysoki
Nadwrażliwość		1/501	0,2	0/508	0,0				wysoki
Przetoka		1/501	0,2	0/508	0,0				wysoki
Zaburzenia funkcji płuc		1/501	0,2	0/508	0,0				wysoki

## 8.11. Działania niepożądane

Wyniki dotyczące liczby pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane ogółem oraz działania niepożądane o znacznym stopniu nasilenia (3-4 stopień nasilenia objawów) zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 28).

Ocenę profilu bezpieczeństwa terapii podtrzymującej rytuksymabem w porównaniu do obserwacji wykonano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali interwencję i odbyli co najmniej jedną wizytę

kontrolną po randomizacji. Działania niepożądane definiowano jako każde niepożądane odstępstwo od wyjściowego stanu pacjenta, niezależnie czy było ono związane z otrzymanym leczeniem, czy też nie. Informacje na temat działań niepożądanych oraz ich nasilenia były zbierane zgodnie z systemem „Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0”. W pracy zaprezentowano wszystkie działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu toksyczności, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów.

Działania niepożądane ogółem niezależnie od stopnia ciężkości wystąpiły u 56,1% pacjentów z grupy rytuksymabu oraz u 37,2% pacjentów z grupy obserwacji, zaś działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu ciężkości u 24,2% i 16,5% pacjentów odpowiednio. Zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie rytuksymabu względem obserwacji zarówno w odniesieniu do działań niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia objawów [redacted] jak również działań niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia objawów [redacted]. W grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy obserwacji odnotowano również istotnie statystycznie wyższe ryzyko infekcji w stopniu 2-4 ([redacted]) oraz w stopniu 3-4 nasilenia objawów ([redacted]). Spośród pozostałych działań niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami wykazano w odniesieniu do neutropenii, którą częściej obserwowano w grupie poddanej terapii rytuksymabem [redacted]. W przypadku nowotworów, zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, gorączki neutropenicznej oraz zaburzeń pracy serca nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. (Tabela 28)

Do najczęściej występujących infekcji w grupie rytuksymabu i grupie obserwacji zaliczono zapalenie oskrzeli (54 i 28 przypadków), zapalenie górnych dróg oddechowych (28 i 11 przypadków), zapalenie zatok (21 i 8 przypadków), zapalenie dróg moczowych (14 i 9 przypadków) oraz zapalenie nosogardzieli (11 i 14 przypadków). Istotnie statystycznie wyższe ryzyko infekcji w grupie rytuksymabu względem obserwacji wykazano w przypadku 3 pierwszych wymienionych powyżej typów infekcji. (Tabela 29)

Dodatkowo w obu grupach stwierdzono po jednym przypadku postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML). Oba przypadki wystąpiły po nawrocie choroby i kolejnych terapiach, w skład których wchodziły terapie eksperymentalne. W okresie obserwacji w badaniu PRIMA nie raportowano żadnych nieoczekiwanych działań niepożądanych.

Tabela 28. Działania niepożądane dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	Mediana okresu obserwacji	rytuksymab		obserwacja		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
			n/N	%	n/N	%				
Ogółem	1-4	36 miesięcy	281/501	56,1	189/508	37,2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	wysoki
	3-4		121/501	24,2	84/508	16,5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	wysoki

Nowotwory	3-4		20/501	4,0	17/508	3,3				wysoki
Neutropenia	3-4		18/501	3,6	5/508	1,0				wysoki
Gorączka neutropeniczna	3-4		1/501	0,2	2/508	0,4				wysoki
Infekcje	2-4		197/501	39,3	123/508	24,2				wysoki
	3-4		22/501	4,4	5/508	1,0				wysoki
Zaburzenia OUN	3-4		10/501	2,0	13/508	2,6				wysoki
Zaburzenia pracy serca	3-4		11/501	2,2	5/508	1,0				wysoki
PML	-		1/501	0,2	1/508	0,2				wysoki

Tabela 29. Najczęściej raportowane infekcje dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy	rytuksymab		obserwacja		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]	GRADE
	n/N	%	n/N	%				
Zapalenie oskrzeli	54/501	10,8	28/508	5,5				wysoki
Infekcje górnych dróg oddechowych	28/501	5,6	11/508	2,2				wysoki
Zapalenie zatok	21/501	4,2	8/508	1,6				wysoki
Zapalenie dróg moczowych	14/501	2,8	9/508	1,8				wysoki
Zapalenie nosogardzieli	11/501	2,2	14/508	2,8				wysoki
Infekcje związane z zakażeniem wirusami Herpes	19/501	3,8	12/508	2,4				wysoki

## 8.12. Poziom immunoglobulin

W badaniu PRIMA zaprezentowano wyniki dotyczące poziomu stężeń immunoglobulin IgA, IgG i IgM po 1 roku oraz po 2 latach fazy leczenia podtrzymującego lub obserwacji. Punkt końcowy oceniano tylko w jednym z krajów uczestniczących w badaniu. Istotnie statystycznie niższe poziomy przeciwciał IgA oraz IgG w grupie otrzymującej rytuksymab w porównaniu do grupy nieleczonej odnotowano po 2 latach terapii. W przypadku poziomu przeciwciał IgM nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych okresów. (Tabela 30)

Tabela 30. Poziom immunoglobulin dla porównania rytuksymab vs obserwacja

Punkt końcowy	Okres obserwacji	rytuksymab		obserwacja		MD [95% CI]	Wartość p	GRADE
		N	Średnia (SD) [g/l]	N	Średnia (SD) [g/l]			
Poziom IgA	12 miesięcy	118	1,26 (0,58)	89	1,40 (0,88)		bd	wysoki
	24 miesiące	111	1,25 (0,50)	61	1,55 (0,91)		bd	wysoki
Poziom IgG	12 miesięcy	118	7,73 (2,12)	89	8,22 (2,22)		bd	wysoki
	24 miesiące	100	7,48 (2,13)	60	8,31 (2,32)		bd	wysoki
Poziom IgM	12 miesięcy	113	0,55 (0,39)	89	0,55 (0,31)		bd	wysoki
	24 miesiące	110	0,51 (0,39)	61	0,58 (0,25)		bd	wysoki

## 9. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa

Oprócz oceny profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera<sup>®</sup>, opartej na wynikach badania klinicznego PRIMA oraz wynikach przeglądów systematycznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej, przeprowadzono również poszerzoną analizę bezpieczeństwa.

Zgodnie z wytycznymi AOTM ocena bezpieczeństwa powinna być poszerzona szczególnie w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowania działań niepożądanych, generujących duże koszty [1]. Z uwagi na fakt, iż oceniana w niniejszej pracy interwencja terapeutyczna – rytuksymab (MabThera<sup>®</sup>) - jest stosowana w praktyce klinicznej od wielu lat i jest finansowana ze środków publicznych w Polsce m.in. w leczeniu chłoniakiem nieziarnicznym oraz pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (odpowiednie programy lekowe), a także w ramach katalogu chemioterapii (28 kodów ICD-10), zdecydowano, że poszerzona analiza bezpieczeństwa ograniczać się będzie, zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [25], do przedstawienia informacji na temat bezpieczeństwa (komunikaty/ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii) pochodzących 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<sup>®</sup> dostępne w ChPL tego produktu leczniczego.

### 9.1. Informacje dotyczące bezpieczeństwa rytuksymabu (MabThera<sup>®</sup>) zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu MabThera u dzieci.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku >65 lat).

### **Przeciwwskazania**

#### Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka mysie.

Czynne, ciężkie zakażenia.

Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U pacjentów leczonych produktem MabThera były raportowane bardzo rzadkie przypadki PML zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani, w celu obserwacji 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 w warunkach klinicznych.

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.

### Chłoniaki nieziarnicze i przewlekła białaczka limfocytowa

#### *Reakcje na Infuzje*

Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ( $\geq 25 \times 10^9/l$ ) krążących komórek nowotworowych, tacy jak pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, 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 dożyłnej. 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  $>25 \times 10^9/l$ .

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 naczyńioruchowym. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza, takimi jak hiperurykemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i może być związany z ostrą niewydolnością oddechową i zgonem. 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.

Różnego rodzaju działania niepożądane związane z infuzją zaobserwowano u 77% pacjentów leczonych produktem MabThera (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.

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.

#### *Zaburzenia sercowe*

U pacjentów leczonych produktem MabThera stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak niewydolność serca na tle trzepotania lub migotania 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 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 z zasadniczymi schorzeniami, 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. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania dotyczącego pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie produktem MabThera może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B. U pacjentów, u których występuje ryzyko zakażenia wirusem HBV, zawsze należy wykonać badania profilaktyczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera. Nosiciele wirusa HBV oraz pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wywiadzie powinni zostać poddani ścisłej obserwacji w kierunku objawów klinicznych i laboratoryjnych aktywnego zakażenia wirusem HBV podczas i kilka miesięcy (nie więcej niż siedem) po zakończeniu terapii produktem MabThera.

Po wprowadzeniu produktu MabThera do obrotu stwierdzono bardzo rzadkie przypadki progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z NHL oraz PBL.

Większość pacjentów otrzymywała rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

## Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa uodparniania żywymy szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem MabThera u pacjentów z NHL oraz PBL i szczepionki z żywymy 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 niezmiernym niskim stopniem 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 hemocyaniny (KLH ang. *Keyhole Limpet Haemocyanin*) (4% w porównaniu do 76% biorąc pod uwagę

>2-krotny wzrost miana przeciwciał). Biorąc pod uwagę podobieństwa między NHL i PBL, otrzymanie podobnych rezultatów spodziewane jest również u pacjentów z PBL. Nie było to jednak przedmiotem badań.

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.

### **Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

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

U chorych na PBL równoczesne stosowanie produktu MabThera nie wpływa na parametry farmakokinetyczne fludarabiny ani cyklofosfamidu. Ponadto nie ma zauważalnego wpływu fludarabiny ani cyklofosfamidu na parametry farmakokinetyczne rytuksymabu.

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**

#### Ciąża

Wiadomo, że immunoglobuliny klasy IgG przenikają przez barierę łożyskową.

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

Badania toksycznego wpływu leku na rozwój wewnątrzmaciczny przeprowadzone na małpach cynomolgus nie wykazały oznak działania embriotoksycznego produktu. Zauważono, że u noworodków matek otrzymujących produkt MabThera stwierdza się obniżoną liczebność populacji limfocytów B w fazie pourodzeniowej.

#### Antykoncepcja u kobiet

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.

### 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 małą w okresie laktacji, kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia produktem MabThera oraz 12 miesięcy po jego zakończeniu.

### Płodność

Aktualnie nie ma dostępnych danych na temat wpływu produktu MabThera na płodność.

### **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 nie wskazują, aby taki wpływ był prawdopodobny.

### **Działania niepożądane**

#### 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 porejestracyjnych typu PMS (ang. *Postmarketing surveillance*). U tych pacjentów w leczeniu stosowano produkt MabThera albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią.

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

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

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

- działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza),
- infekcje.
- zdarzenia sercowo-naczyniowe,

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

Częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych dla produktu MabThera w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią podsumowano w tabelach 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  $< 1/100$ ) oraz rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ). Działanie niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań prerejestracyjnych, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w kolumnie „częstość nieznana”.

Tabela 31. Polekowe działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach prerejestracyjnych 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 nieznanej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, +zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B <sup>1</sup>		poważne infekcje wirusowe <sup>2</sup> , zakażenia wywołane Pneumocystis jirovecii	PML	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia	niedokrwistość, +niedokrwistość płastyczna, +granulocytopenia	zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia		przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy <sup>3</sup>	późna neutropenia <sup>3</sup>

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Nierzbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyń i wrodzono wrodzono	nadwrażliwość		anafilaksja	zespół lizy guza <sup>3</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, niepokoje	zaburzenia smaku		neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzowego <sup>3</sup>	neuropatia nerwów czaszkowych, utrata innych zmysłów <sup>3</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 <sup>serca</sup> i arytmia, → migotanie przedsionków, tachykardia, → zaburzenia sercowe	→ niewydolność lewokomorowa → częstoskurcz nadkomorowy → częstoskurcz komorowy, → dławica piersiowa, → niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia	ciężkie zdarzenia sercowe <sup>4,6</sup>	niewydolność serca <sup>4,6</sup>	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie			zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytozyne zapalenie naczyń	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbędnie często	Rzadko	Bardzo rzadko	Często nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		skurcz oskrzeli <sup>a</sup> , choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa	astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja	śródmiąższowa choroba płuc <sup>1</sup>	niewydolność oddechowa <sup>2</sup>	nacieki płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia polykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła	powiększenie obwodu brzucha		perforacja żołądka lub jelit <sup>3</sup>	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, +łysienie	pokrzywka, potliwość, poty nocne, +choroby skóry			poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, martwica toksycznorozpływna naskórka <sup>4</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>2</sup>	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, +zmęczenie, +dreszcze, +niewydolność wielonarządowa <sup>5</sup>	ból w miejscu wkłucia			
Badania diagnostyczne	obniżony poziom IgG					



Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbędnie często	Rzadko	Bardzo rzadko	Często nieznaną
<p>W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniało działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych symbolem „*”, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane (≥ stopnia 3 wg kryteriów toksyczności NCI). Odnotowano jedynie najwyższe częstości występowania obserwowane w badaniach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 w tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu R-FC w u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL</li> <li>2 również poniżej, punkt „Zakażenia”</li> <li>3 również poniżej punkt „Hematologiczne działania niepożądane”</li> <li>4 również poniżej punkt „Działania niepożądane związane z wlewem”. Przypadki zakończone zgonem zgłaszane rzadko</li> <li>5 objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii nerwów czaszkowych. Pojawiały się w różnym okresie, nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia produktem MabThera</li> <li>6 obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca I (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem</li> <li>7 w tym przypadki zakończone zgonem</li> <li>8 częstość nieznaną (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych)</li> </ul>						

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

#### *Działania niepożądane związane z wlewem*

Objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, najczęściej podczas pierwszego wlewu i zazwyczaj w czasie od jednej do dwóch godzin od jego rozpoczęcia. Na objawy te składały się głównie gorączka, dreszcze oraz sztywność mięśniowa. Do innych objawów zaliczono zaczerwienienie twarzy, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wymioty, nudności, pokrzywkę/wysypkę, zmęczenie, ból głowy, podrażnienie gardła, nieżyt nosa, świąd, ból, tachykardię, nadciśnienie, spadek ciśnienia, duszność, dyspepsję, osłabienie i cechy zespołu lizy guza. Ciężkie działania niepożądane związane z wlewem (takie jak skurcz oskrzeli czy spadek ciśnienia) wystąpiły w do 12% przypadków. Dodatkowymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w niektórych przypadkach były: zawał serca, migotanie przedsionków, obrzęk płuc i ostra odwracalna trombocytopenia. Pogorszenie dotyczące uprzednio istniejących chorób serca, takich jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność krążenia czy ciężkie zdarzenia sercowe (niewydolność serca, zawał serca, migotanie przedsionków), obrzęk płuc, niewydolność wielonarządowa, zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin, niewydolność nerek i niewydolność oddechu rejestrowane były z mniejszą lub nieokreśloną częstością. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie po kolejnych infuzjach i wynosi <1% pacjentów w 8. cyklu leczenia produktem MabThera (lub zawierającym produkt MabThera).

### *Zakażenia*

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

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

### *Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego*

W badaniach klinicznych, w których stosowano produkt MabThera w monoterapii w okresie 4 tygodni, nieprawidłowości hematologiczne występowały u mniejszości pacjentów i były zazwyczaj łagodne i odwracalne. Ciężką neutropenię (stopnia 3. i 4.) odnotowano u 4,2%, niedokrwistość u 1,1%, a małopłytkowość u 1,7% pacjentów. Podczas leczenia podtrzymującego produktem MabThera trwającego do 2 lat leukopenia (5% wobec 2%, stopień 3. i 4.) oraz neutropenia (10% wobec 4%, stopień 3. i 4.) odnotowywane były z większą częstością niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania małopłytkowości była mała (<1%, stopień 3. i 4.) i nie różniła się pomiędzy ramionami terapeutycznymi. W czasie trwania leczenia w badaniach dotyczących produktu MabThera

w skojarzeniu z chemioterapią, leukopenia stopnia 3. i 4. (R-CHOP 88% wobec CHOP 79%, R-FC 23% wobec FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% wobec CVP 14%; R-CHOP 97% wobec CHOP 88%, R-FC 30% wobec FC 19% u wcześniej nieleczonych chorych z PBL), pancytopenia (R-FC 3% wobec FC 1% u wcześniej nieleczonych chorych z PBL) były zwykle raportowane częściej niż w przypadku stosowania samej chemioterapii. Większa częstość występowania neutropenii u pacjentów otrzymujących produkt MabThera oraz chemioterapię nie była jednak związana z częstszym występowaniem zakażeń i zarażeń pasożytniczych w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko chemioterapią. W badaniach u chorych na PBL wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wykazano, że u do 25% pacjentów leczonych schematem R-FC wystąpiła przedłużająca się neutropenia (definiowana, jako liczba neutrofilii utrzymująca się na poziomie poniżej  $1 \times 10^9/l$  między 24 a 42 dniem po podaniu ostatniej dawki) lub Neutropenia pojawiająca się z opóźnieniem (definiowana, jako liczba neutrofilii poniżej  $1 \times 10^9/l$  później, niż 42 dni po podaniu ostatniej dawki u pacjentów u których wcześniej nie występowała przedłużająca się neutropenia lub którzy zostali wyleczeni przed 42 dniem) po zastosowanym leczeniu MabThera plus FC. Nie stwierdzono różnic w częstościach występowania niedokrwistości. Odnotowano kilka przypadków późnej neutropenii, występującej ponad 4 tygodnie od daty ostatniego wlewu produktu MabThera. W badaniu dotyczącym leczenia pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, u pacjentów zaklasyfikowanych do stopnia C zaawansowania klinicznego wg Bineta, występowało więcej zdarzeń niepożądanych w ramieniu otrzymującym schemat chemioterapii R-FC w porównaniu do ramienia otrzymującego schemat FC (R-FC 83% wobec FC 71%). W badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL trombocytopenia 3. i 4. stopnia wystąpiła u 11% pacjentów w grupie R-FC w porównaniu do 9% pacjentów w grupie FC.

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

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

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego zaobserwowano u 18,8% pacjentów, przy czym najczęściej zgłaszanymi działaniami były spadek ciśnienia i nadciśnienie. Odnotowano przypadki arytmii stopnia 3. i 4. (w tym częstoskurcz nadkomorowy i komorowy) oraz dławicy piersiowej, występujących podczas wlewu. Podczas leczenia podtrzymującego, częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych stopnia 3. i 4. była porównywalna pomiędzy pacjentami leczonymi produktem MabThera i grupą kontrolną. Zdarzenia sercowe zaliczane do poważnych zdarzeń niepożądanych (w tym migotanie przedsionków, zawał serca, niewydolność

lewokomorowa oraz niedokrwienie mięśnia sercowego) odnotowano u 3% pacjentów leczonych produktem MabThera, w porównaniu z <1% w grupie kontrolnej. W badaniach oceniających stosowanie produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią częstość występowania arytmii stopnia 3. i 4., głównie arytmii nadkomorowych takich jak częstoskurcz oraz trzepotanie/migotanie przedsionków, była wyższa w grupie otrzymującej R-CHOP (14 pacjentów, 6,9%) niż w grupie CHOP (3 pacjentów, 1,5%). Wszystkie przypadki arytmii wystąpiły w kontekście wlewu produktu MabThera lub były związane z predysponującymi stanami, takimi jak gorączka, zakażenie i ostry zawał serca lub istniejącymi wcześniej chorobami układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami R-CHOP i CHOP dotyczących częstości występowania innych zdarzeń sercowych stopnia 3. i 4., w tym niewydolności serca, chorób mięśnia sercowego oraz objawów choroby wieńcowej. W badaniach w pierwszej linii terapii PBL, całkowita częstość występowania zaburzeń kardiologicznych 3. i 4. stopnia była niska zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4% R-FC, 3% FC) jak i w badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (4% R-FC, 4% FC).

#### *Układ oddechowy*

Zgłoszono przypadki śródmiąższowej choroby płuc, niektóre zakończone zgonem.

#### *Działania niepożądane dotyczące układu nerwowego*

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

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

### *Zaburzenia żołądka i jelit*

W grupie pacjentów otrzymujących produkt MabThera w leczeniu chłoniaków 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).

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

### *Subpopulacje pacjentów - monoterapia produktem MabThera*

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

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

#### *Pacjenci z dużą masą guza*

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

#### *Kolejne cykle monoterapii*

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

### *Subpopulacje pacjentów - produkt MabThera w terapii skojarzonej*

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

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

### **Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych z udziałem ludzi nie stwierdzono przedawkowania leku. Jednakże w kontrolowanych badaniach klinicznych nie stosowano produktu w pojedynczych dawkach większych niż 1000 mg u pacjentów z chorobą autoimmunologiczną. Aktualnie najwyższa badana dawka wynosi 5 g, zastosowana u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową. Innych przypadków nie zgłoszono.

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

## **9.2. 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 MZ, 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 16.1) powyższych źródeł odnaleziono:

- 6 komunikatów bezpieczeństwa / ostrzeżeń lub ważnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera® wydanych przez URPL,
- 11 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rituxan® wydanych przez FDA. (Tabela 32)

Komunikaty i informacje odnalezione na stronie URPL dotyczyły głównie działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi. W przebiegu leczenia toczenia rumieniowatego układowego i zapalenia naczyń oraz u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów wskazywano na ryzyko wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów raportowano

również prowadzące do zgonów reakcje na wlew. Dodatkowo u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi bardzo rzadko zgłaszane były ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (jeden przypadek zakończony zgonem) oraz zespół Stevensa-Johnsona, natomiast u pacjentów z chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego bardzo rzadko zgłaszane były ciężkie pęcherzowe reakcje skórne, w tym śmiertelne przypadki toksycznej nekrolizy naskórka. W komunikatach wskazywano, iż odpowiednia informacja dotycząca bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera® została zawarta w ChPL. (Tabela 32)

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 9.1. (Tabela 31)

Na stronie FDA nie odnaleziono innych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu ponad te zawarte w CHPL czy komunikatach URPL z wyjątkiem stosunkowo świeżej informacji (maj 2013 r.) o zmianach w ChPL produktu Rituxan® dotyczących ciężkich reakcji skórnych mogących zakończyć się zgonem pacjenta, takich jak: pęcherzyca paraneoplastyczna, zespół Stevensa-Johnsona, liszajowate zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. (Tabela 32)

Tabela 32. Komunikaty bezpieczeństwa / ostrzeżenia lub ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera®

Źródło informacji	Data	Treść komunikatu / ostrzeżenia / informacji
URPL	02.04.2007 [35]	<p>Raporty dotyczące postępującej wlełogniskowej leukoencefalopatii (PML) w przebiegu leczenia toczenia rumieniowatego układowego i zapalenia naczyń (niezarejestrowane wskazania):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgłoszono dwa raporty dotyczące PML prowadzącej do zgonu u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE), 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 nieznannej liczebności, częstość występowania PML wśród pacjentów z SLE lub z zapaleniem naczyń leczonych preparatem MabThera® nie jest znana. PML stwierdzono również u pacjentów z SLE i zapaleniem naczyń nieleczonych preparatem MabThera®. Nie ustalono związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem preparatu MabThera® a PML.</li> <li>• Lekarze prowadzący pacjentów z SLE 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>
	07.11.2008 [36]	Bezpośredni komunikat do lekarzy dotyczący produktu rytuksymab (MabThera) i postępującej wlełogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów leczonych z powodu

Źródło informacji	Data	Treść komunikatu / ostrzeżenia / informacji
		<p><b>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 76 zgłoszeń wystąpienia lub podejrzenia wystąpienia PML u pacjentów otrzymujących produkt MabThera w zarejestrowanych i niezarejestrowanych wskazaniach: 69 w wskazaniach onkologicznych, jeden w wskazaniu hematologicznym, pięć w chorobach autoimmunologicznych i jeden w nieznanym wskazaniu.</li> </ul>
	09.11.2009 [37]	<p><b>Ważna informacja dotycząca bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) i postępującej wieloogniskowej encefalopatii (PML) u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• We wrześniu 2009 r. zgłoszono przypadek postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończonej zgonem chorej na RZS, która wcześniej nie była leczona metotreksatem ani inhibitorem TNF. Jest to trzeci przypadek PML zgłoszony u chorego na RZS leczonego produktem MabThera. Zgłaszano również przypadki PML u pacjentów z innymi chorobami autoimmunologicznymi leczonymi produktem MabThera.</li> <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 RZS, jako lek pierwszego rzutu.</li> </ul>
	08.07.2011 [38]	<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 (RZS):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Od czasu dopuszczenia rytuksymabu do obrotu, jako leku stosowanego w leczeniu RZS, u chorych na RZS, 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 [39]	<p><b>Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera® (rytuksymab) – nowe, istotne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Od czasu dopuszczenia rytuksymabu do obrotu, jako leku stosowanego w leczeniu RZS, u chorych którzy otrzymywali rytuksymab zgłaszano reakcje na wlew dożylny, prowadzące do zgonu.</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</li> </ul>



Źródło informacji	Data	Treść komunikatu / ostrzeżenia / informacji
		<p>przechłobowy/przeciwgorączkowy (np. paracetamol) oraz lek przeciwhistaminowy (np. difenhydraminę).</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 [40]	<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 (TEN) oraz zespół Stevensa-Johnsona (SJS). 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> <li>W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych leczenie produktem MabThera® powinno być na stałe przerwane.</li> </ul>
EMA		<p>Wszystkie informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera® zostały zawarte w kolejnych aktualizacjach do ChPL. W rozdziale 9.1. przedstawiono aktualne informacje dotyczące bezpieczeństwa rytuksymabu (MabThera®) zawarte w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>
FDA	X.2009 [41, 47]	<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 RZS. Jest to pierwszy przypadek, w którym wcześniej nie stosowano Inhibitora TNF. Wcześniej 2 śmiertelne przypadki PML 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 PML u pacjentów z RZS jest niski (3 przypadki na 100 000 eksponowanych osób z RZS), 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 nadmieniono również o śmiertelnych reakcjach na podanie rytuksymabu jak: zespół 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>
	VII.2008 [42, 46]	<p><b>Komunikat dotyczący produktu rytuksymab (Rituxan) i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów:</b></p>

Źródło informacji	Data	Treść komunikatu / ostrzeżenia / informacji
		<p>Komunikat zbliżony z komunikatem URPL z 07.11.2008 r.</p> <p>Komunikat dotyczący pierwszego śmiertelnego przypadku PLM u pacjenta z RZS.</p>
	18.12.2006 [43, 44, 45]	<p>Komunikat dotyczący postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML) w przebiegu leczenia toczenia rumieniowatego układowego</p> <p>Komunikat zbliżony z komunikatem URPL z 07.11.2008 r.</p>
	V.2013 [48]	<p><b>Zaakceptowane zmiany w ChPL Rituxan®:</b></p> <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 [49, 50, 51]	<p><b>Komunikat dotyczący 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. Podsumowanie wyników i wnioski końcowe

### 10.1. Porównanie bezpośrednio rytuksymabu z obserwacją

Wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść rytuksymabu w porównaniu z obserwacją w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia wolnego od zdarzeń, a także czasu do kolejnej terapii chłoniaka oraz czasu do kolejnej chemioterapii. Terapia podtrzymująca rytuksymabem zmniejsza zarówno ryzyko progresji choroby, jak również ryzyko konieczności zastosowania kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi oraz ryzyko konieczności zastosowania kolejnej chemioterapii.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego ani zgonów, aczkolwiek badanie PRIMA nie zostało zaprojektowane w celu wykazania ewentualnych różnic pomiędzy grupami w tym zakresie.

Zastosowanie 2-letniej terapii podtrzymującej rytuksymabem w porównaniu do obserwacji pozwala na istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, jak również konwersji z częściowej odpowiedzi po terapii indukcyjnej na całkowitą odpowiedź na leczenie oraz na zmniejszenie ryzyka utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do jakości życia związanej ze zdrowiem zarówno podczas, jak również po zakończeniu terapii podtrzymującej.

Terapia podtrzymująca rytuksymabem zwiększa ryzyko utraty pacjentów z badania z powodu toksyczności oraz przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W grupie stosującej rytuksymab w porównaniu do obserwacji istotnie statystycznie częściej obserwowano działania niepożądane ogółem, w tym działania niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia. Zastosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem zwiększa ryzyko wystąpienia neutropenii oraz infekcji w 3 lub 4 stopniu toksyczności, w tym infekcji górnych dróg oddechowych, zatok oraz oskrzeli. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia objawów, takich jak nowotwory, gorączka neutropeniczna, zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego oraz zaburzenia pracy serca. W obu grupach odnotowano po jednym przypadku postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML), które stwierdzono po nawrocie choroby i kolejnych terapiach. (Tabela 33)

Tabela 33. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania rytuksymab vs obserwacja

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

## 10.2. Wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Cztery z pięciu odnalezionych przeglądów systematycznych dotyczyły oceny zarówno skuteczności, jak również profilu bezpieczeństwa rytuksymabu, natomiast celem jednego opracowania (Aksoy 2009) była wyłącznie ocena bezpieczeństwa rytuksymabu w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego. W dwóch (Vidal 2009, Aksoy 2009) spośród 5 opracowań wyniki uwzględnionych w przeglądzie badań klinicznych poddano kumulacji ilościowej (metaanaliza).

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

Rytuksymab jest ogólnie dobrze tolerowany. Nie raportowano żadnych nowych czy nieoczekiwanych działań niepożądanych ponad te, które występują przy terapii rytuksymabem podawanym w ramach terapii indukcyjnej. Przedłużone stosowanie rytuksymabu nie prowadzi do kumulacji działań niepożądanych, a nawet donosi się o zmniejszeniu ryzyka działań niepożądanych towarzyszących podaniu leku wraz z każdą następną infuzją rytuksymabu. Podczas terapii rytuksymabem mogą wystąpić reakcje związane z podaniem leku takie jak gorączka, dreszcze, nudności, świąd, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, ból głowy, skurcz oskrzeli, pokrzywka, wysypka, wymioty, bóle mięśni, zawroty głowy lub nadciśnienie. Ciężkie infekcje mogą wystąpić w trakcie leczenia i do roku po zakończeniu terapii rytuksymabem. Istnieje ryzyko wystąpienia dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, ciężkiej toksyczności nerkowej, niedrożności lub perforacji jelita, PML, zespołu lizy guza oraz ciężkich reakcji błon śluzowych. W terapii podtrzymującej rytuksymabem w porównaniu do obserwacji wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka infekcji oraz neutropenii.

W odnalezionych przeglądach systematycznych niejednokrotnie włączono więcej badań klinicznych niż w niniejszej analizie, gdzie uwzględniono wyłącznie wyniki badania PRIMA. Wynika to z odmiennych kryteriów włączenia do analizy, które w ramach niniejszej pracy są bardziej restrykcyjne i zostały dopasowane do aktualnych wskazań terapeutycznych rytuksymabu oraz dawkowania zgodnego z ChPL produktu MabThera®. Najczęstszą przyczyną wykluczenia w niniejszej analizie badań klinicznych, które zostały uwzględnione w odnalezionych przeglądach systematycznych, była niezgodność w zakresie schematu dawkowania rytuksymabu w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego (do niniejszej analizy włączano wyłącznie badania

kliniczne, w których rytuksymab podawany był w schemacie zgodnym z ChPL produktu MabThera®) oraz niezgodność w zakresie populacji (do niniejszej analizy włączano wyłącznie badania kliniczne, w których rytuksymab w terapii podtrzymującej, zgodnie z ChPL, podawany był u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii). Jednak pomimo różnic w zakresie liczby włączonych do analizy badań klinicznych, wyniki opisanych przeglądów systematycznych są zbliżone z wynikami niniejszej analizy.

### 10.3. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ChPL produktu leczniczego MabThera® podkreśla się zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń, w tym postępującej wleloogniskowej leukoencefalopatii również u pacjentów z NHL. U pacjentów leczonych produktem MabThera® były raportowane bardzo rzadkie przypadki PML zakończone zgonem. Większość pacjentów otrzymywała rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

Często u pacjentów leczonych produktem MabThera® obserwuje się różnego rodzaju działania niepożądane związane z infuzją, które występują u 77% pacjentów (w tym zespół uwalniania cytokin z towarzyszącym niedociśnieniem tętniczym i skurczem oskrzeli u 10% pacjentów). Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu infuzji produktu MabThera i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz, czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylniej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ( $\geq 25 \times 10^9/l$ ) krążących komórek nowotworowych, tacy jak pacjenci z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin, powinni być leczeni z zachowaniem szczególnej ostrożności. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza, takimi jak hiperurykemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i może być związany z ostrą niewydolnością oddechową i zgonem. Zespół ten najczęściej występuje podczas pierwszej lub dwóch pierwszych godzin od rozpoczęcia pierwszej infuzji.

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

U pacjentów leczonych produktem MabThera® stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak niewydolność serca na tle trzepotania lub migotania przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego.

Podczas terapii produktem MabThera® mogą wystąpić ciężkie infekcje, w tym zakończone zgonem. 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.

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

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

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

- działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza),
- zdarzenia sercowo-naczyniowe,
- infekcje.

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

Na stronach URPL, EMA i FDA odnaleziono szereg komunikatów dotyczących bezpieczeństwa rytuksymabu. Większość tych informacji została przedstawiona w ChPL. W maju 2013 r. FDA zaakceptowała kolejne zmiany dotyczące bezpieczeństwa produktu Rituxan®. U pacjentów leczonych rytuksymabem mogą wystąpić reakcje śluzówkowo-skórne, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. Reakcje te obejmują pęcherzycę paraneoplastyczną, zespół Stevensa-Johnsona, liszajowate zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry i martwicę toksyczno-rozplywną naskórka.

## 10.4. Wnioski końcowe

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

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

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



stosunkowo niewielu pacjentów utracono z badania z tego powodu oraz niewielu pacjentów przerwało leczenie z tego powodu.

## 11. 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 (MabThera®), uwzględniające aktualne dane o profilu bezpieczeństwa produktu MabThera® w Polsce i na świecie, a wskazane poniżej ograniczenia nie wpływają na kierunek wnioskowania w niniejszej analizie.

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

1. Brak badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną produktu leczniczego MabThera® z aktualną praktyką kliniczną, jaką jest obserwacja, ukierunkowanych na wykazanie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego. W analizie uwzględniono jedno badanie kliniczne, w które było zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości rytuksymabu nad obserwacją w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby. [REDACTED]

2. Do badania PRIMA włączano pacjentów ze wstępną diagnozą – niezłazniczy chłoniak grudkowy. W wyniku szczegółowej oceny histologicznej wykonanej centralnie u 93% osób rozpoznanie to potwierdzono u 994 chorych (89% pacjentów poddanych ocenie). Niewielką część populacji stanowili pacjenci z innym rozpoznaniem niż pierwotnie zakładano (1% - pacjenci z DLBCL, 2,4% - pacjenci zarówno z DLBCL i FL, 0,6% - chorzy z MCL, 0,2% - chorzy z chłoniakiem limfocytowym, 0,1% - pacjenci z chłoniakiem ziarnicznym oraz 0,1% - pacjenci z chłoniakiem z komórek T). U 6% chorych uczestniczących w badaniu nie udało się potwierdzić typu chłoniaka – chłoniak niesklasyfikowany lub brak możliwości oceny z przyczyn technicznych.

## 12. Dyskusja

Niniejsza analiza kliniczna, dotycząca oceny efektywności klinicznej produktu leczniczego MabThera® w leczeniu podtrzymującym chorych na niezłośliwe chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii, przeprowadzona została zgodnie z wytycznymi AOTM [1] oraz zasadami przeprowadzania przeglądów systematycznych dla interwencji zawartymi w *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [13]. Analiza spełnia również minimalne wymagania dla analiz klinicznych, określone w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. [25] oraz Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30].

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 jednego randomizowanego badania klinicznego PRIMA, w którym porównano rytuksymab w terapii podtrzymującej z obserwacją kliniczną u pacjentów z niezłośliwym chłoniakiem grudekowym, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii. Do terapii podtrzymującej rytuksymabem przydzielono losowo 505 chorych, zaś 513 osób przydzielono losowo do obserwacji. Badanie PRIMA to praca typu *open-label*, w której ani pacjenci, osoby podające leczenie, osoby oceniające efektywność terapii ani osoby analizujące wyniki nie byli zaślepieni co do przydziału uczestników do danej grupy, dlatego w ocenie wiarygodności z wykorzystaniem skali Jadad jakość pracy oceniono na 3 punkty. Należy jednak podkreślić, iż w przypadku większości spośród ocenianych w badaniu punktów końcowych (w tym przeżycie wolne od progresji choroby) brak zaślepienia nie powinien mieć istotnego wpływu na uzyskane wyniki.

W niniejszej analizie przeprowadzono również systematyczne wyszukiwanie innych przeglądów systematycznych oraz raportów HTA dotyczących ocenianej interwencji i przedstawiono wnioski z odnalezionych prac. W odnalezionych przeglądach systematycznych włączono inne randomizowane badania kliniczne niż te uwzględnione w niniejszej analizie. Wynika to z odmiennych kryteriów włączenia do analizy, które w ramach niniejszej pracy były bardziej restrykcyjne i zostały dopasowane do aktualnych wskazań terapeutycznych rytuksymabu oraz dawkowania zgodnego z ChPL produktu MabThera®. Najczęstszą przyczyną wykluczenia w niniejszej analizie badań klinicznych, które zostały uwzględnione w odnalezionych przeglądach systematycznych, była niezgodność w zakresie schematu dawkowania rytuksymabu w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego (do niniejszej analizy włączano wyłącznie badania kliniczne, w których rytuksymab podawany był w schemacie zgodnym z ChPL produktu MabThera®) oraz niezgodność w zakresie populacji (do niniejszej analizy włączano wyłącznie badania kliniczne, w których rytuksymab w terapii podtrzymującej podawany był

u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii, zgodnie ze wskazaniem do stosowania określonym w ChPL produktu MabThera®). Jednak pomimo różnic w zakresie liczby włączonych do analizy badań klinicznych, wyniki opisanych przeglądów systematycznych są zbieżne z wynikami niniejszej analizy.

Nie odnaleziono żadnego polskiego przeglądu systematycznego dotyczącego rytuksymabu w ocenianym w niniejszej pracy wskazaniu. Spośród polskich publikacji jednym z najbardziej aktualnych i pełnych doniesień naukowych jest praca pogładowa Kalinka-Warzocha 2012. W pracy tej wskazano, iż niezależnie od metody indukcji pierwszej remisji (także monoterapia rytuksymabem i chemioterapia) chorzy odpowiadający na to leczenie odnoszą korzyści z leczenia podtrzymującego rytuksymabem. Obecnie standardem leczenia pierwszej linii chorych jest immunochemioterapia, dlatego wyniki badania PRIMA odzwierciedlają praktykę kliniczną. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem w pierwszej remisji chłoniaka grudkowego wpływa korzystnie na przebieg kliniczny, wydłużając PFS, czas do kolejnej terapii oraz czas do kolejnego leczenia cytostatykami. Wpływ na przeżycie całkowite w chorobie o wieloletnim przebiegu, w trakcie którego dochodzi do wielu indywidualnie planowanych interwencji terapeutycznych, wydaje się trudny do oceny. [16]

Analizę bezpieczeństwa oparto przede wszystkim na wynikach badania PRIMA uwzględnionego w ocenie skuteczności oraz wynikach pięciu odnalezionych przeglądów systematycznych. Dodatkowo rozszerzono ją zgodnie z minimalnymi wymaganiami określonymi w Rozporządzeniu MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. Oceniana w niniejszej pracy interwencja terapeutyczna – rytuksymab (MabThera®) - jest stosowana w praktyce klinicznej od wielu lat i jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. W badaniu PRIMA nie raportowano wystąpienia żadnych niespodziewanych działań niepożądanych. Na podstawie wyników tej pracy, badanie o kilkuletnim okresie obserwacji (mediana okresu obserwacji wynosząca 36 miesięcy), obejmujące ponad tysiąc osób (próbna stosunkowo duża, biorąc pod uwagę wskaźniki epidemiologiczne dla niezłazniczego chłoniaka grudkowego – 343 nowych przypadków w 2010 r. w Polsce) wykazano, iż rytuksymab cechuje się akceptowalnym klinicznie profilem bezpieczeństwa. W grupie stosującej rytuksymab w porównaniu do obserwacji istotnie statystycznie częściej obserwowano działania niepożądane ogółem, w tym działania niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia. Pomimo dość wysokiego odsetka pacjentów, u których raportowano wystąpienie działań niepożądanych, stosunkowo niewielu pacjentów utraciono z badania z tego powodu oraz niewielu pacjentów przerwało leczenie z tego powodu. Zastosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem zwiększa ryzyko wystąpienia neutropenii oraz infekcji w 3 lub 4 stopniu toksyczności, w tym infekcji górnych dróg oddechowych, zatok oraz oskrzeli. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia, takich jak nowotwory, gorączka neutropeniczna, zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego oraz zaburzenia pracy serca. W obu grupach

odnotowano po jednym przypadku postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML) po nawrocie choroby i kolejnych terapiach. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa odnaleziono kilka komunikatów i informacji dotyczących głównie działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów leczonych rytuksymabem 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 Charakterystyce Produktu Leczniczego MabThera® wskazuje się, że terapia rytuksymabem może wiązać się z obniżeniem poziomu immunoglobulin w surowicy. Wyniki przeprowadzonej analizy potwierdzają te informacje w odniesieniu do poziomu IgA oraz IgG, natomiast w odniesieniu do poziomu IgM różnice pomiędzy grupami pozostawały względnie niezmiennie od momentu rozpoczęcia badania (od momentu randomizacji do terapii podtrzymującej RTX lub obserwacji) i nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami po 2 latach okresu interwencji. Dodatkowo w pracy wskazano, iż mediany poziomów immunoglobulin pomiędzy grupami nie różniły się istotnie statystycznie (w publikacjach nie podano jednak wartości median dla poszczególnych typów immunoglobulin). Z kolei w pracy Casulo 2013 [5] u blisko 39% pacjentów z 211 poddanych terapii rytuksymabem stwierdzono hipogammaglobulinemię (wskazano, iż ryzyko wystąpienia hipogammaglobulinemii było wyższe w grupie otrzymującej rytuksymab w terapii podtrzymującej), zaś u 6,6% konieczne było dożylnie podanie immunoglobulin z powodu infekcji.

We włączonym do analizy badaniu PRIMA nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego, jednak nie było to głównym celem badania. Badanie PRIMA ukierunkowane zostało na ocenę wpływu terapii podtrzymującej rytuksymabem na czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) ze względu na indolentny typ choroby. Założeniem badania było to, iż rytuksymab wydłuży medianę PFS o 45% względem obserwacji i zostało to potwierdzone już przy pierwszej analizie etapowej. Rodzaj leczenia kolejnych linii, efekt włączenia leczenia rytuksymabem w dalszym przebiegu klinicznym i mediana długości życia chorych na chłoniaka grudkowego powodują, że wpływ leczenia podtrzymującego I linii na przeżycie całkowite staje się trudny do oceny. [16] Warto dodatkowo wskazać, iż mediana długości przeżycia pacjentów z nieziarniczym chłoniakiem grudkowym wydłużyła się w ostatnich latach i prawdopodobnie wpływ na to zjawisko miało wprowadzenie odpowiedniego leczenia, w tym również terapii podtrzymującej rytuksymabem w dłuższym okresie czasu. Ponadto w badaniu PRIMA wykazano poprawę w jakości

odpowiedzi na leczenie w grupie stosującej rytuksymab w porównaniu do obserwacji (istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami zarówno w odniesieniu do odpowiedzi całkowitej, jak również konwersji z częściowej odpowiedzi na odpowiedź całkowitą), a jak wykazano w pracy Bachy 2010 [2], uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie jest związane z poprawą w zakresie przeżycia całkowitego. Z kolei w pracy Hamlin 2010 [72] stwierdzono jednak, że poprawa w zakresie przeżycia całkowitego może być trudna do wykazania, z uwagi na to, że w przypadku nawrotu u pacjentów po kolejnej terapii indukcyjnej może zostać zastosowana terapia podtrzymująca rytuksymabem i następne schematy terapeutyczne. Niezwykle trudne może być do ustalenia, która sekwencja będzie bardziej korzystna w długofalowej perspektywie terapeutycznej.

[REDACTED]

Należy zwrócić uwagę, że w badaniu PRIMA ryzyko progresji choroby było zbliżone w poszczególnych podgrupach różniących się cechami demograficznymi, charakterystyką choroby czy czynnikami prognostycznymi uwzględnionymi w analizie. Uzyskane wyniki, potwierdzone w analizie regresji Cox'a, wskazują, że we wszystkich podgrupach pacjentów terapia podtrzymująca rytuksymabem daje korzyści w zakresie zmniejszenia ryzyka progresji choroby, w tym niezależnie od intensywności terapii indukcyjnej czy też rodzaju uzyskanej odpowiedzi na leczenie indukcyjne. W publikacji Ghesquieres 2012, gdzie przedstawiono wyniki dodatkowej analizy przeprowadzonej w ramach badania PRIMA, nie wykazano wpływu polimorfizmów genów FCGR3A i FCGR2A na przeżycie wolne od progresji choroby czy też jakość odpowiedzi na leczenie u pacjentów leczonych rytuksymabem w terapii podtrzymującej [33].

W pracy Hamlin 2010 autor sugeruje, że wprowadzenie standardowej terapii podtrzymującej po I linii terapii indukcyjnej u wszystkich pacjentów nie jest wskazane i należy indywidualnie podchodzić do terapii pacjentów z uwagi na zmienność objawów choroby (*disease presentation*), brak wykazanej, jak do tej pory, przewagi terapii podtrzymującej w zakresie przeżycia całkowitego oraz możliwość wystąpienia długoterminowych negatywnych konsekwencji związanych z terapią rytuksymabem. Aczkolwiek autor podkreśla równocześnie, że rytuksymab w terapii podtrzymującej u pacjentów nowozdiagnozowanych stanowi bardzo ważną i opłacalną opcję terapeutyczną. [72]

Istniały obawy, że wyniki terapii podtrzymującej rytuksymabem po leczeniu indukcyjnym schematem zawierającym fludarabinę mogą różnić się od tych uzyskanych po indukcji przy pomocy schematów R-CHOP czy R-CVP. Obawy te były związane z doniesieniami o zwiększonym ryzyku limfopenii oraz zakażeń oportunistycznych towarzyszących terapii fludarabiną, które mogły być spotęgowane przez rytuksymab powodujący spadek limfocytów B. Wyniki niektórych badań klinicznych, w tym PRIMA, nie potwierdziły tych obaw, a schematy terapeutyczne zawierające zarówno fludarabinę i rytuksymab nie zwiększały znacznie ryzyka poważnych infekcji. W badaniu hiszpańskim [29], w którym jako terapię indukcyjną zastosowano schemat R-FC, odnotowano bardzo wysoką skuteczność terapii podtrzymującej, jednak 10 z 75 pacjentów zmarło z powodu toksyczności. Różnice pomiędzy wynikami badań mogą wynikać z odmiennych schematów (R-FM w PRIMA vs R-FC w badaniu hiszpańskim), czy też samego dawkowania leków. Na podstawie wyników badania hiszpańskiego wskazuje się, iż nie należy stosować terapii podtrzymującej rytuksymabem w schematach czy też dawkach o niepotwierdzonym bezpieczeństwie. Należy również unikać stosowania terapii podtrzymującej rytuksymabem po 6 cyklach leczenia indukcyjnego zawierającego fludarabinę, jak również w miarę możliwości stosowania kortykosteroidów. [83]

[REDACTED]

## 13. Bibliografia

### Problem zdrowotny, interwencje, metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wyttyczne oceny technologii medycznych (HTA) - Wersja 2.1; Warszawa, kwiecień 2009; <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=13>
2. Bachy E, Brice P, Delarue R, et al. Long-term follow-up of patients with newly diagnosed follicular lymphoma in the prirituximab era: effect of response quality on survival-A study from the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2010; 28: 822-29
3. Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: Meaningful or simply measurable? *Journal of Clinical Oncology*, Vol 30, No 10 (April 1), 2012: pp 1030-1033
4. Buyse M, Burzykowski T, carroll k et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5218-5224
5. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013 Apr;13(2):106-11.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera® - [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf)
7. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB, Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions, *Ann Mem Med*. 1997; 126: 376-380
8. Deptała A. Jak leczyć chorego z rozpoznaniem de novo chłoniakiem grudkowym? *Hematologia* 2010; 1, nr 4: 320-329
9. FDA, Overview. Rituxan - <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=RITUXAN&CFID=11422133&CFTOKEN=55f8c6f9f66a686d-f6918888-d314-d774-3fb786d16089176c>
10. Friedberg J.W. Rituximab maintenance in follicular lymphoma: PRIMA. *Lancet* (2011) 377:9759 (4-6).
11. Gajewski P. (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2012.
12. Gałązka K, Szpor J, Maryniak R, et al. Incidence of lymphomas in Poland. The National Register Data for 2006. *Pol J Pathol* 2007, 58, 3, 199-206
13. 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.*
14. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008 - <http://globocan.iarc.fr/>
15. 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
16. Kalinka-Warzocha E, Lech-Marańda E. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem u chorych na chłoniaka grudkowego w pierwszej i kolejnych remisjach choroby. *Hematologia* 2012; tom 3, nr 4: 343-354
17. Klasyfikacja ICD-10 - [http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?\\_mod=hcdmod&\\_op=listall&id=70](http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70)
18. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. - <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32537>
19. Polska Unia Onkologii; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok - <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> - rozdział: Jędrzejczak WW. Omówienie klasyfikacji WHO nowotworów układów krwiotwórczego i limfoidalnego.



20. Polska Unia Onkologii; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok - <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> - rozdział: Walewski J. Pozostałe chłoniaki z dojrzałych obwodowych limfocytów B.

23. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii - <http://epid.col.waw.pl/krn/>
24. Rekomendacja Prezesa AOTM – Zevalin® - [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-40-2011-Zevalin/RP\\_30\\_2011\\_Zevalin.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-40-2011-Zevalin/RP_30_2011_Zevalin.pdf)
25. 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 wskazanlu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388); <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>
26. Sargent DJ, Hayes DF. Assessing the measure of a new drug: is survival the only thing that matters? *Journal of Clinical Oncology*, Vol 26, No 12 (April 20), 2008: pp 1922-1923
27. Skala oceny jakości życia - <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>
28. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. Surrogate End Points for Median Overall Survival in Metastatic Colorectal Cancer: Literature-Based Analysis From 39 Randomized Controlled Trials of First-Line Chemotherapy. *J Clin Oncol* 25:4562-4568
29. Tomás JF, Montalbán C, De Sevilla AF, et al. Frontline treatment of follicular lymphoma with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab followed by rituximab maintenance: toxicities overcome its high antilymphoma effect. Results from a Spanish Cooperative Trial (LNHF-03). *Leuk Lymphoma*. 2011 Mar;52(3):409-16.
30. 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.)
31. Yost KJ, Thompson CA, Eton DT, Allmer C, Ehlers SL, Habermann TM, Shanafelt TD, Maurer MJ, Stager SL, Link BK, Cerhan JR. The Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) is valid for monitoring quality of life in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013 Feb;54(2):290-7
32. Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W, Kulig J, Jedrys J. [Validity and reliability of the quality of life questionnaire (EORTC QLQ C30) and its breast cancer module (EORTC QLQ BR23)]. *Ginekol Pol*. 2010 Apr;81(4):262-7

### Badania kliniczne włączone do analizy

33. Ghesquières H, Cartron G, Seymour JF et al.; Clinical outcome of patients with follicular lymphoma receiving chemoimmunotherapy in the PRIMA study is not affected by FCGR3A and FCGR2A polymorphisms.; *Blood* 2012 Sep 27;120(13):2650-7.
34. Salles G, Seymour JF, Offner F et al.; Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial.; *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42-51.

### Poszerzona analiza bezpieczeństwa

35. URPL - [http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/Mabthera\\_02%2004%202007.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/Mabthera_02%2004%202007.pdf)

36. 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)
37. 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)
38. 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)
39. URPL – [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/1896/original/DDL\\_MabThera\\_wersja\\_O\\_O\\_5AUG2011\\_clean\\_2popr\\_podpis.pdf?1312448983](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1896/original/DDL_MabThera_wersja_O_O_5AUG2011_clean_2popr_podpis.pdf?1312448983)
40. 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)
41. FDA - <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM187792.pdf>
42. FDA - <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM134165.pdf>
43. FDA - <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150747.htm>
44. FDA - <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm124345.htm>
45. FDA - <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126519.htm>
46. FDA - <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm094994.htm>
47. FDA - <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm187791.htm>
48. FDA - <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm328041.htm>
49. FDA - <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM166522.pdf>
50. FDA - <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm241941.htm>
51. FDA - <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166521.htm>

### Przeglądy systematyczne włączone do analizy

52. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al.; Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials.; *J Natl Cancer Inst.* 2009 Feb 18;101(4):248-55.
53. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Shpilberg O.; Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma.; *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD006552.

54. Vidal L, Gafter-Gvili A, Sallies G et al.; Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials.; *J Natl Cancer Inst.* 2011 Dec 7;103(23):1799-806.
55. Keating GM.; Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma.; *Drugs* 2010 Jul 30;70(11):1445-76.
56. Croxall J.D.; Rituximab: As first-line maintenance therapy following rituximab-containing therapy for follicular lymphoma.; *Drugs* (2011) 71:7 (885-895).
57. Arcalini L, Merli M.; Rituximab maintenance in follicular lymphoma patients.; *World J Clin Oncol.* 2011 Jul 10;2(7):281-8.
58. Aksoy S, Dizdar O, Hayran M, Harputluoğlu H.; Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis.; *Leuk Lymphoma.* 2009 Mar;50(3):357-65.

### Doniesienia naukowe wykluczone z analizy

59. Berinstein NL. Principles of maintenance therapy. *Leuk Res.* 2006 Mar;30 Suppl 1:S3-10.
60. Buske C, Hiddemann W. Rituximab maintenance therapy in indolent NHL: a clinical review. *Leuk Res.* 2006 Mar;30 Suppl 1:S11-5.
61. Cartron G, Solal-Céligny P. Maintenance therapy for low-grade lymphomas: has the time come? *Curr Opin Oncol.* 2007 Sep;19(5):425-32.
62. Collins-Burow B, Santos ES. Rituximab and its role as maintenance therapy in non-Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007 Mar;7(3):257-73.
63. Forstpointner R, Dreylling M. Rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2007 Oct;2(4):213-8.
64. Fowler NH. Role of maintenance rituximab (rituxan) therapy in the treatment of follicular lymphoma. *P T.* 2011 Sep;36(9):590-8.
65. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004 Jun 15;103(12):4416-23.
66. Ghielmini M. Patient benefits of maintenance immunotherapy. *Leuk Res.* 2006 Mar;30 Suppl 1:S22-6.
67. Hagemeister FB. Maintenance and consolidation strategies in non-Hodgkin's lymphoma: A review of the data. *Curr Oncol Rep.* 2010 Nov;12(6):395-401.
68. Haines I. Rituximab maintenance therapy for follicular lymphoma. *Lancet.* 2011 Apr 2;377(9772):1151; author reply 1151-2.
69. Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, et al. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma--a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 20;23(6):1088-95.
70. Hainsworth JD. Prolonging remission with rituximab maintenance therapy. *Semin Oncol.* 2004 Feb;31(1 Suppl 2):17-21.
71. Hamlin P.A. Meta-analysis: Making sense of maintenance rituximab? Comments. *Curr Oncol Rep.* (2009) 11:5 (329-330).
72. Hamlin P.A. Is maintenance rituximab now ready for PRIMA-time? *Curr Oncol Rep.* (2010) 12:6 (355-357).
73. Hiddemann W. Rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma comes of age. *Leuk Res.* 2006 Mar;30 Suppl 1:S1-2.
74. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 1;27(10):1607-14.

75. Landgren O, Dunleavy K, Wilson WH. Re: Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Sep 16;101(18):1287-8.
76. Leonard JP. Is rituximab maintenance still standard of care in indolent non-hodgkin lymphoma? *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012 Aug;10(8):540-2.
77. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol.* 2010 Oct 10;28(29):4480-4.
78. Michallet AS, Coiffier B, Salles G. Maintenance therapy in follicular lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2011 Sep;23(5):449-54.
79. Nabhan C, Smith S.M, Kahl B.S. Maintenance rituximab in follicular non-Hodgkin lymphoma: facts and controversies. *Leuk Lymphoma.* (2012) 53:5 (770-778).
80. Robak T, Smolewski P. Improving the treatment outcome in follicular lymphoma using rituximab maintenance. *Clinical Investigation* (2011) 1:3 (359-362).
81. Seymour JF. Hematology: Follicular lymphoma: maintenance therapy is (often) indicated. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009 Nov;6(11):624-6.
82. Solal-Céligny P. Safety of rituximab maintenance therapy in follicular lymphomas. *Leuk Res.* 2006 Mar;30 Suppl 1:516-21.
83. Tam C.S, Seymour J.F. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemotherapy followed by rituximab maintenance in follicular lymphoma: High efficacy may come at a cost? *Leuk Lymphoma.* (2011) 52:5 (729-731).
84. Tuccori M, Focosi D, Blandizzi C, Del Tacca M, Petrini M. Re: Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Sep 16;101(18):1288-9.
85. van Oers MH. Rituximab maintenance in indolent lymphoma: indications and controversies. *Curr Oncol Rep.* 2007 Sep;9(5):378-83.
86. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L et al. Response: Re: Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101:18 (1289-1290).
87. Witzens-Harig M, Reiz M, Heiss C, et al. Quality of life during maintenance therapy with the anti-CD20 antibody rituximab in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized controlled trial. *Annals of Hematology* 2009 Jan;88(1):51-7.
88. Zhou H, Zhang B, Zhang J, Ni W, Hu Z. Rituximab maintenance therapy for follicular lymphoma. *Lancet.* 2011 Apr 2;377(9772):1150-1; author reply 1151-2.

## 14. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania C82 - chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy) [17].....	19
Tabela 2. Zaawansowanie kliniczne chłoniaków nieziarnicznych wg klasyfikacji z Ann Arbor [11].....	20
Tabela 3. Liczba zachorowań i zgonów z powodu FL (kod C82 wg ICD-10) w latach 1999-2011 w Polsce [23].....	22
Tabela 4. Liczba zachorowań z powodu FL (kod C82 wg ICD-10) w 2010 r. w Polsce w podziale na grupy wiekowe [23].....	23
Tabela 5. Liczba nowych zachorowań na nieziarniczego chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999-2010 oraz prognoza na lata 2011-2016 .....	24
Tabela 6. Międzynarodowe wskaźniki rokownicze chłoniaka grudkowego FLIPI oraz FLIPI2 [8, 20].....	26
Tabela 7. Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83) – obecny zakres programu .....	29
Tabela 8. Program lekowy „Leczenie chłoniaków złośliwych” (ICD-10: C82, C83) – proponowany zakres programu.....	30
Tabela 9. Zestawienie charakterystyki produktu leczniczego MabThera* [6].....	32
Tabela 10. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania.....	40
Tabela 11. Zestawienie odnalezionych przeglądów systematycznych.....	48
Tabela 12. Charakterystyka badania PRIMA [33, 34].....	55
Tabela 13. Przeżycie całkowite dla porównania rytuksymab vs obserwacja.....	58
Tabela 14. Zgony dla porównania rytuksymab vs obserwacja .....	59
Tabela 15. Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania rytuksymab vs obserwacja .....	60
Tabela 16. Progresja choroby dla porównania rytuksymab vs obserwacja.....	60
Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji choroby dla porównania rytuksymab vs obserwacja – analiza w podgrupach.....	60
Tabela 18. Przeżycie wolne od zdarzeń dla porównania rytuksymab vs obserwacja .....	61
Tabela 19. Czas do kolejnej terapii chłoniaka dla porównania rytuksymab vs obserwacja .....	62
Tabela 20. Konieczność zastosowania kolejnej terapii chłoniaka dla porównania rytuksymab vs obserwacja.....	62
Tabela 21. Czas do kolejnej chemioterapii dla porównania rytuksymab vs obserwacja.....	62
Tabela 22. Konieczność zastosowania kolejnej chemioterapii dla porównania rytuksymab vs obserwacja.....	63
Tabela 23. Odpowiedź na leczenie dla porównania rytuksymab vs obserwacja .....	64
Tabela 24. Jakość życia dla porównania rytuksymab vs obserwacja .....	65

Tabela 25. Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności dla porównania rytuksymab vs obserwacja.....	66
Tabela 26. Utrata pacjentów z badania lub przerwanie terapii z powodu toksyczności dla porównania rytuksymab vs obserwacja.....	66
Tabela 27. Działania niepożądane i cięższe będące przyczyną przerwania terapii dla porównania rytuksymab vs obserwacja.....	67
Tabela 28. Działania niepożądane dla porównania rytuksymab vs obserwacja.....	68
Tabela 29. Najczęściej raportowane infekcje dla porównania rytuksymab vs obserwacja.....	69
Tabela 30. Poziom immunoglobulin dla porównania rytuksymab vs obserwacja.....	70
Tabela 31. Polekowe działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią.....	78
Tabela 32. Komunikaty bezpieczeństwa / ostrzeżenia lub ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera®.....	87
Tabela 33. Zestawienie najważniejszych wyników dla porównania rytuksymab vs obserwacja.....	92
Tabela 34. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed).....	112
Tabela 35. Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier Science BV).....	113
Tabela 36. Wyszukiwanie w The Cochrane Library.....	115
Tabela 37. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej.....	116
Tabela 38. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia.....	119
Tabela 39. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	121
Tabela 40. Formularz do oceny badań randomizowanych w skali Jadad.....	121
Tabela 41. Formularz ekstrakcji charakterystyki badania klinicznego.....	122
Tabela 42. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych.....	124
Tabela 43. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych.....	124

## 15. Spis rysunków

Rysunek 1. Liczba nowych zachorowań na niezłazniczego chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999-2010 oraz prognoza na kolejne lata .....	24
Rysunek 2. Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień naukowych (diagram PRISMA) .....	45

## 16. Aneks

### 16.1. Strategie i wyniki wyszukiwania publikacji

Wyszukiwanie publikacji w bazach informacji medycznej przeprowadzono 21 maja 2013 roku - Medline i 22 maja 2013 roku - Embase oraz The Cochrane Library, uzyskując 807 doniesień naukowych w bazie Medline (Tabela 34), 8 868 prac w bazie Embase (Tabela 35) oraz 478 pozycji bibliograficznych w The Cochrane Library (w tym: 33 przeglądy systematyczne opracowane przez The Cochrane Collaboration, 17 innych przeglądów, 386 badań klinicznych, 20 ocen technologii medycznej i 5 prac metodycznych oraz 17 analiz ekonomicznych) (Tabela 36).

Pozostałe źródła informacji medycznej przeszukano w dniu 23 maja 2013 roku, uzyskując łącznie 1 172 pozycje bibliograficzne (wraz z powtórzeniami) (Tabela 37).

Ponowne przeszukanie baz informacji medycznej z wykorzystaniem tych samych strategii wyszukiwania przeprowadzono 22 lipca 2013 r. w celu aktualizacji wyników wyszukiwania, nie odnajdując żadnych dodatkowych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do analizy.

Tabela 34. Wyszukiwanie w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		21.V.2013	22.VII.2013
#27	#26 AND (#24 OR #25)	807	825
#26	#13 AND #23	4980	5142
#25	metaanalysis OR metaanalyses OR meta-analysis OR meta-analyses OR ((systematic OR systematically OR evidence-based OR scientific OR structured) AND (review OR overview OR review* OR search OR search*)) OR ((database OR database* OR search OR search* OR review OR review*) AND (medline OR pubmed OR cochrane OR embase OR central))	572363	581406
#24	(randomized OR randomised OR randomly OR random* OR RCT OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR "single-blind" OR "double-blind" OR "triple-blind" OR blinding OR open-label OR placebo OR placebo-controlled OR (controlled AND (trial OR study))	1078589	1091515
#23	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #22	111097	112861
#22	#20 AND #21	92291	93947
#21	follicular OR nodular OR follicle OR follicular OR follicle OR diffuse OR indolent OR "low grade" OR B-cell OR low-grade OR non-hodgkin OR nonhodgkin OR non Hodgkin OR non-hodgkin* OR nonhodgkin* OR non Hodgkin*	429594	433442



Lp.	Zapytanie	Wynik	
		21.V.2013	22.VII.2013
#20	lymphoma OR lymphom* OR limphoma OR limphom* OR lymphosarcoma OR limphosarcoma OR blastoma OR lymphoblastoma OR limphoblastoma	201194	207446
#19	NHL	9891	9993
#18	*Brill Symmers Disease*	182	182
#17	"Brill-Symmers Disease"	182	182
#16	"Lymphoma, B-Cell"[Mesh]	37066	37290
#15	"Lymphoma, Follicular"[MeSH]	4142	4173
#14	"Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]	79097	79556
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	11456	11766
#12	mabthera	10713	11011
#11	*CD20 antibody*	796	808
#10	anti-CD20	2478	2524
#9	rituksymab	1	1
#8	rituximabum	0	0
#7	rltuximabl	0	0
#6	IDEC-102	5	5
#5	IDEC-C288	10714	11012
#4	rituxan	10735	11034
#3	rituxin	1	1
#2	rltuximab	10707	11005
#1	*rituximab" [Supplementary Concept]	7184	7343

Tabela 35. Wyszukiwanie w bazie Embase (Elsevier Science BV)

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		22.V.2013	22.VII.2013
#30	#29 AND (embase)/lim	8,868	9,030
#29	#27 AND #28	9,193	9,365
#28	#12 AND #24	15,027	15,382
#27	#25 OR #26	6,113,858	6,214,921

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		22.V.2013	22.VII.2013
#26	'metaanalysis'/exp OR metaanalysis OR 'metaanalyses'/exp OR metaanalyses OR 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR 'meta analyses' OR (systematic OR systematically OR 'evidence based'/exp OR 'evidence based' OR scientific OR structured AND ('review'/exp OR review OR overview OR review* OR search OR search*)) OR ('database'/exp OR database OR database* OR search OR search* OR 'review'/exp OR review OR review* AND ('medline'/exp OR medline OR 'pubmed'/exp OR pubmed OR cochrane OR 'embase'/exp OR embase OR central))	3,464,672	3,506,265
#25	randomized OR randomised OR randomly OR random* OR rct OR (singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl* AND (blind* OR mask*)) OR 'single-blind' OR 'double-blind' OR 'triple-blind' OR 'blinding'/exp OR blinding OR 'open label' OR 'placebo'/exp OR placebo OR 'placebo controlled' OR (controlled AND (trial OR 'study'/exp OR study))	5,225,805	5,295,354
#24	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #23	145,091	146,930
#23	#19 AND #22	143,576	145,387
#22	#20 OR #21	609,092	616,442
#21	nonhodgkin*	118,492	120,043
#20	follicular OR nodular OR follicular OR follicle OR diffuse OR indolent OR 'b cell'/exp OR 'b cell' OR 'low grade' OR nonhodgkin OR 'non hodgkin'	609,087	616,437
#19	'lymphoma'/exp OR lymphoma OR lymphom* OR limphoma OR limphom* OR 'lymphosarcoma'/exp OR lymphosarcoma OR limphosarcoma OR 'blastoma'/exp OR blastoma OR 'lymphoblastoma'/exp OR lymphoblastoma OR limphoblastoma	257,380	260,295
#18	'brill symmers disease'	173	173
#17	'brill-symmers disease'	173	173
#16	nhl	13,920	14,162
#15	'lymphoma b cell'/exp OR 'lymphoma b cell'	21,864	22,094
#14	'lymphoma follicular'/exp OR 'lymphoma follicular'	8,602	8,761
#13	'lymphoma non hodgkin'/exp OR 'lymphoma non hodgkin'	118,476	120,027
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	35,131	36,080
#11	'mabthera'/exp OR mabthera	32,565	33,447
#10	'cd20 antibody'/exp OR 'cd20 antibody'	3,334	3,385
#9	'anti cd20'	3,713	3,797
#8	rituksimabum	0	0
#7	rituksymab	1	1
#6	rituksmabl	0	0
#5	'idec 102'	1	1
#4	'idec c2b8'/exp OR 'idec c2b8'	32,564	33,446
#3	'rituxan'/exp OR rituxan	32,586	33,468
#2	'rituxin'/exp OR rituxin	32,556	33,438
#1	'rituximab'/exp OR rituximab	33,364	34,282

Tabela 36. Wyszukiwanie w The Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik	
		22.V.2013	22.VII.2013
#20	#12 AND #19	478	480
#19	#13 OR #14 OR #15 OR #18	2907	2922
#18	#16 AND #17	2773	2788
#17	follicular or nodular or follicle or follicular or follicle or diffuse or indolent or "low grade" or B-cell or low-grade or non-hodgkin or nonhodgkin or non Hodgkin or non-hodgkin* or nonhodgkin* or non Hodgkin*	10859	10941
#16	lymphoma or lymphom* or llimphoma or limphom* or lymphosarcoma or llimphosarcoma or blastoma or lymphoblastoma or limphoblastoma	5090	5126
#15	"Brill Symmers Disease"	0	0
#14	"Brill-Symmers Disease"	0	0
#13	NHL	813	816
#12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	769	782
#11	mabthera	46	46
#10	"CD20 antibody"	30	31
#9	anti-CD20	79	83
#8	rituksymab	0	0
#7	rituximabum	0	1
#6	rituximabi	1	1
#5	IDEC-102	1	1
#4	IDEC-C2B8	12	12
#3	rituxan	27	27
#2	rituxin	1	1
#1	rituximab	746	759

Tabela 37. Wyszukiwanie w pozostałych źródłach informacji medycznej

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik	
		23.V.2013	22.VII.2013
Trip Database	{mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin} AND lymphoma AND follicular#	427	430
NGC (National Guideline Clearinghouse)	mabthera rituximab rituxan rituxin	2 40 40 0	2 40 40 0
SIGN (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	Wyszukiwanie na stronie SIGN w zakładce Guidelines	0	0
<b>Strony agencji HTA, w tym wybrane instytucje zrzeszone w INAHTA i pozostałe organizacje</b>			
INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)	mabthera rituximab rituxan rituxin	1 3 0 0	1 3 0 0
CRD (Centre for Reviews and Dissemination)	mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin	151	152
NETSCC, HTA - NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment	mabthera rituximab rituxan rituxin	11 38 2 0	11 38 2 0
NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)	mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin	101	101
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)	mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin	12	12
SMC (Scottish Medicines Consortium); NHS Scotland	mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin	15	15
NIHR-HSC (National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre)	mabthera OR rituximab OR rituxan OR rituxin	10	10
AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych)	mabthera rituximab rituxan rituxin rytuksymab	15 4 0 0 21	15 4 0 0 21
HAS (Haute Autorite de Sante)	mabthera rituximab rituxan rituxin	40 71 0 0	40 71 0 0

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik	
		23.V.2013	22.VII.2013
PBAC ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ); <i>Australian Government – Department of Health and Ageing</i>	Wyszukanie na stronie PBAC dla 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 lymphoma AND follicular AND maintenance (badania eksperymentalne - interwencyjne)#	40	41
Rejestr badań RCT ISRCTN Register ( <i>International Standard Randomised Controlled Trial Number Register</i> )	mabthera rituximab rltuxan rituxin	7 56 1 0	7 57 1 0
<b>Strony towarzystw naukowych właściwych dla typu ocenianego świadczenia</b>			
ASCO ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> ) ( <a href="http://www.asco.org/institute-quality/guidelines">http://www.asco.org/institute-quality/guidelines</a> )	Wyszukanie na stronie ASCO m.in. w zakładce <i>Guidelines</i>	0	0
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	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	1	1
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
ACS ( <i>American Cancer Society</i> ) ( <a href="http://www.cancer.org">www.cancer.org</a> )	Wyszukanie na stronie ACS	0	0
<i>Lymphoma Association</i> ( <a href="http://www.lymphomas.org.uk/">http://www.lymphomas.org.uk/</a> )	Wyszukanie na stronie <i>Lymphoma Association</i>	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

Źródło	Sposób przeszukania / zapytanie	Wynik	
		23.V.2013	22.VII.2013
PTO {Polskie Towarzystwo Onkologiczne} ( <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 {Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej} ( <a href="http://ptok.pl/strona_glowna">http://ptok.pl/strona_glowna</a> )	Wyszukanie na stronie PTOK	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”	6	6
EMA {Europejska Agencja Leków – European Medicines Agency} - <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&amp;mid=WCCb01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&amp;mid=WCCb01ac058001d124</a>	Wyszukanie dla produktu leczniczego MabThera	0	0
FDA {agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki – Food and Drug Administration}	mabthera rituximab rituxan rituxin {wyszukanie na stronie FDA w zakładce <i>Recalls, Market Withdrawals, &amp; Safety Alerts</i> }	0 1 1 0	0 1 1 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 24 0	0 26 24 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

## 16.2. Wytyczne i rekomendacje kliniczne oraz rekomendacje finansowe

Zestawienie odnalezionych wytycznych i rekomendacji klinicznych oraz rekomendacji i decyzji finansowych w ocenianym wskazaniu przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [21].

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

Tabela 38. Zestawienie doniesień naukowych wykluczonych z analizy wraz z przyczyną ich wykluczenia

Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
1.	Berstein NL.	Principles of maintenance therapy.	Leuk Res. 2006 Mar;30 Suppl 1:S3-10.	Przegląd niesystematyczny
2.	Buske C, Hiddemann W.	Rituximab maintenance therapy in indolent NHL: a clinical review.	Leuk Res. 2006 Mar;30 Suppl 1:S11-5.	Przegląd niesystematyczny
3.	Cartron G, Solal-Celigny P.	Maintenance therapy for low-grade lymphomas: has the time come?	Curr Opin Oncol. 2007 Sep;19(5):425-32.	Przegląd niesystematyczny
4.	Collins-Burrow B, Santos ES.	Rituximab and its role as maintenance therapy in non-Hodgkin lymphoma.	Expert Rev Anticancer Ther. 2007 Mar;7(3):257-73.	Przegląd niesystematyczny
5.	Forstpointner R, Dreyling M.	Rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma.	Curr Hematol Malig Rep. 2007 Oct;2(4):213-8.	Przegląd niesystematyczny
6.	Fowler NH.	Role of maintenance rituximab (rituxan) therapy in the treatment of follicular lymphoma.	P T. 2011 Sep;35(9):590-8.	Przegląd niesystematyczny
7.	Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al.	Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule.	Blood 2004 Jun 15;103(12):4416-23.	RTX vs RTX (podawany w różnych schematach); niezgodna populacja oraz interwencja
8.	Ghielmini M.	Patient benefits of maintenance immunotherapy.	Leuk Res. 2006 Mar;30 Suppl 1:S22-6.	Przegląd niesystematyczny
9.	Hagermeister FB.	Maintenance and consolidation strategies in non-Hodgkin's lymphoma: A review of the data.	Curr Oncol Rep. 2010 Nov;12(6):395-401.	Przegląd niesystematyczny
10.	Haines I.	Rituximab maintenance therapy for follicular lymphoma.	Lancet. 2011 Apr 2;377(9772):1151; author reply 1151-2.	List
11.	Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DV, et al.	Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma—a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network.	J Clin Oncol. 2005 Feb 20;23(6):1098-95.	Niezgodna z ChPL interwencja (RTX 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. 1 x na tydzień przez 4 kolejne tygodnie, 4 kursy w 6 mies. odstępkach)
12.	Hainsworth JD.	Prolonging remission with rituximab maintenance therapy.	Semin Oncol. 2004 Feb;31(1 Suppl 2):17-21.	Niezgodna z ChPL interwencja (RTX 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. 1 x na tydzień przez 4 kolejne tygodnie, 4 kursy w 6 mies. odstępkach)
13.	Hamlin P.A.	Meta-analysis: Making sense of maintenance rituximab? Comments.	Curr Oncol Rep. (2009) 11:5 (329-330)	Komentarz
14.	Hamlin P.A.	Is maintenance rituximab now ready for PRIMA-time?	Curr Oncol Rep (2010) 12:6 (355-357)	Komentarz
15.	Hiddemann W.	Rituximab maintenance therapy in follicular lymphoma comes of age.	Leuk Res. 2006 Mar;30 Suppl 1:S1-2.	Artykuł redakcyjny
16.	Hochster H, Weller E, Gascoyne RD et al.	Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study.	J Clin Oncol. 2009 Apr 1;27(10):1607-14.	Niezgodna z ChPL interwencja (RTX 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. 1 x na tydzień przez 4 kolejne tygodnie, 4 kursy w 6 mies. odstępkach)
17.	Landgren O, Dunleavy K, Wilson WH.	Re: Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials.	J Natl Cancer Inst. 2009 Sep 16;101(18):1287-8.	List
18.	Lecnard JP.	Is rituximab maintenance still standard of care in indolent non-hodgkin lymphoma?	Clin Adv Hematol Oncol. 2012 Aug 10(8):540-2.	Wywiad

Lp.	Autor	Tytuł	Źródło	Przyczyna wykluczenia
19.	Marinelli G, Schmitz SF, Utiger U et al.	Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98.	J Clin Oncol. 2010 Oct 10;28(29):4480-4.	Niezdogna populacja (leczeni i nieleczeni wcześniej, uwzględniono pacjentów ze stabilną chorobą po terapii indukcyjnej); niezgodna z ChPL interwencja
20.	Michallet AS, Coiffier B, Salles G.	Maintenance therapy in follicular lymphoma.	Curr Opin Oncol. 2011 Sep;23(5):449-54.	Przegląd niesystematyczny
21.	Nabhan C, Smith S M, Kahl B S.	Maintenance rituximab in follicular non-Hodgkin lymphoma: Facts and controversies	Leuk Lymphoma. (2012) 53:5 (770-778)	Przegląd niesystematyczny
22.	Robak T, Smolewski P.	Improving the treatment outcome in follicular lymphoma using rituximab maintenance.	Clinical Investigation (2011) 1:3 (359-362).	Artykuł redakcyjny
23.	Seymour JF.	Hematology: Follicular lymphoma: maintenance therapy is (often) indicated	Nat Rev Clin Oncol. 2009 Nov;6(11):624-6.	List
24.	Sohni-Céiligny P	Safety of rituximab maintenance therapy in follicular lymphomas	Leuk Res. 2005 Mar;30 Suppl 1 S16-21.	Przegląd niesystematyczny
25.	Tam C.S, Seymour JF.	Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemotherapy followed by rituximab maintenance in follicular lymphoma: High efficacy may come at a cost?	Leuk Lymphoma. (2011) 52:5 (729-731)	Komentarz
26.	Tuccion M, Focosi D, Blandizzi C, Del Tacca M, Petrini M.	Re: Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials.	J Natl Cancer Inst 2009 Sep 16;101(18):i288-9.	List
27.	van Oers MH.	Rituximab maintenance in indolent lymphoma: Indications and controversies	Curr Oncol Rep. 2007 Sep;9(5):378-83	Przegląd niesystematyczny
28.	Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L. et al.	Response. Re: Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: Systematic review and meta-analysis of randomized trials.	J Natl Cancer Inst 2009; 101:18 (1299-1299)	List
29.	Witzens-Harig M, Rez M, Heiss C, et al.	Quality of life during maintenance therapy with the anti-CD20 antibody rituximab in patients with B cell non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized controlled trial	Annals of Hematology 2009 Jan;88(1):51-7	Niezdogna z ChPL interwencja (8 cykli RTX w dawce 375 mg/m <sup>2</sup> co 3 mies.); niezgodna populacja
30.	Zhou H, Zhang B, Zhang J, Ni W, Hu Z.	Rituximab maintenance therapy for follicular lymphoma	Lancet. 2011 Apr 2;377(9772):1150-1; author reply 1151-2.	List

#### 16.4. 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 badań klinicznych dla produktu leczniczego MabThera® w leczeniu podtrzymującym po I linii terapii indukcyjnej. 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.

Ani w rejestrze randomizowanych badań klinicznych ISRCTN Register ani w rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov nie odnaleziono badań RCT, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy klinicznej. Badanie PRIMA jest jedynym odnalezionym badaniem RCT, w którym oceniano



efektywność kliniczną rytuksymabu podawanego zgodnie z ChPL w leczeniu podtrzymującym po I linii terapii indukcyjnej u pacjentów z niezziarniczym chłoniakiem grudkowym.

## 16.5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 39. 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 doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

Tabela 40. 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?		

Pytanie	Odpowiedź (tak/nie)	Liczba punktów
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 41. Formularz ekstrakcji charakterystyki badania klinicznego

Nazwa badania / autor i rok publikacji [odwołanie do referencji]	
Typ badania: Porównanie:	
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia:	Kryteria wykluczenia:
Metodyka badania	
Procedura przypisania osób do grupy / metoda randomizacji / stratyfikacja	
Zaślepienie próby	
Ukrycie kodu alokacji	
Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	
Ocena w skali Jadad (max. 5 punktów)	
Typ analizy wyników	Skuteczność: Bezpieczeństwo:
% osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem	
Miejsce badanie	
Źródła finansowania badania / konflikt interesów	
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 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:	

Nazwa badania / autor i rok publikacji [odwołania do referencji]				
Charakterystyka populacji				
Cecha / parametr	Terapia indukcyjna	Terapia podtrzymująca		Wartość p*
		Rytuksymab	Obserwacja	
Liczba osób				
Wiek (w latach) – mediana (zakres)				
Liczba (%) osób w wieku >60 lat				
Liczba (%) mężczyzn				
III/IV stadium choroby wg Ann Arbor – n (%)				
Wstępna diagnoza FL w ośrodku (Inna niż 3b) – n (%)				
Liczba (%) osób z potwierdzoną centralnie diagnozą (ocena patologiczną): potwierdzony chłoniak grudkowy (inny niż 3b) inny niesklasyfikowany lub brak możliwości oceny z przyczyn technicznych				
Zajęcie szpiku kostnego – n (%)				
Wystąpienie objawów grupy B – n (%)				
Poziom LDH powyżej górnej granicy normy – n (%)				
Poziom hemoglobiny <120 g/l – n (%) (dane dostępne dla 1 188 chorych)				
Poziom $\beta_2$ -mikroglobuliny $\geq 3$ mg/l – n (%) (dane dostępne dla 1 101 chorych)				
Wynik w skali sprawności ECOG $\geq 1$ – n (%)				
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (FLIPI) – n (%): Niski (0-1 czynników ryzyka) Umiarkowany (2 czynniki ryzyka) Wysoki (3-5 czynników ryzyka)				
Terapia indukcyjna – n (%): R-CHOP R-CVP R-FCM				
Odpowiedź na terapię indukcyjną – n (%): całkowita całkowita niepotwierdzona częściowa inna				
Charakterystyka procedur / schemat leczenia				
Interwencja				
Komparator				
Okres obserwacji				
Dodatkowe informacje / uwagi				

Tabela 42. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów dychotomicznych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	rytuksymab		obserwacja		RR/RB [95% CI]	RD [95% CI]	NNT/NNH [95% CI]	GRADE
		n/N	%	n/N	%				

Tabela 43. Formularz ekstrakcji i prezentacji wyników dla parametrów ciągłych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Mediana / Średnia (SD)		HR [95% CI]	Wartość p	GRADE
		rytuksymab	obserwacja			