



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wnioski o objęcie refundacją
leków MabThera (rytuksymab)**



Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-2/2014

Data ukończenia: 10 kwietnia 2014 r.

Wykaz skrótów

ACS – (ang. – *American Cancer Society*) Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem

ADR – (ang. – *Adverse Drug Reaction*) działania niepożądane z badań obserwacyjnych

AE – Analiza Ekonomiczna

AEs – (ang. – *Adverse Event*) zdarzenie niepożądane

Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AK – Analiza Kliniczna

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego

ASCO – (ang. – *American Society of Clinical Oncology*)

ASCT – (ang. – *Autologous Stem Cell Transplantation*) autologiczny przeszczep komórek macierzystych, termin zamiennie stosowany z HDC/ASCT

AW – analiza wnioskodawcy

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

B – schemat chemioterapii: bendamustyna

BAC – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

BIA – (ang. *Budget Impact Analysis*) analiza wpływu na budżet

Bd – brak danych

BNLI – (ang. – *British National Lymphoma Investigation*) Brytyjska Grupa Badawcza Chłoniaków

CADTH – (ang. – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

CD – (ang. – *Cluster of differentiation*) receptory CD limfocytów

CEAR – (ang. – *Cost-Effectiveness Analysis Registry*) rejestr analiz kosztów-efektywności

CHOP – schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

CR – (ang. – *Complete Response*) całkowita odpowiedź na leczenie

CRD – (ang. – *Center for Reviews and Dissemination*) Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych

CRu – (ang. – *Complete Response Unconfirmed*) całkowita odpowiedź na leczenie niepotwierdzona

CS – (ang. – *Clinical Stage*) stopień w skali klasyfikacji Ann Arbor

CVP – schemat chemioterapii: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon

DLBCL – (ang. – *Diffuse B-cell lymphoma*) chłoniak rozlany z dużych komórek B

ECOG – (ang. – *Eastern Cooperative Oncology Group*) skala, pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową

EFS – (ang. – *Event-Free Survival*) przeżycie wolne od zdarzeń

EMA – (ang. – *European Medicines Agency*) Europejska Agencja ds. Leków

EORTC – (ang. – *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) Europejska Organizacja Badania i Leczenia Raka

EORTC QLQ-C30 – (ang. – *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) standardowy kwestionariusz służący do pomiaru jakości życia pacjentów leczonych z powodu choroby nowotworowej

ESMO – (ang. – *European Society for Medical Oncology*) Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Medycznej

FDA – (ang. – *Food and Drug Administration*) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

FACT-Lym – (ang. – *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Lymphoma*) kwestionariusz stosowany przy ocenie jakości życia u pacjentów z chłoniakami

FC – schemat chemioterapii: fludarabina, cyklofosfamid

FCM – schemat chemioterapii: fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron

FISH – (ang. – *Fluorescent in Situ Hybridization*) fluorescencyjna hybrydyzacja in situ

FL – (ang. – *Follicular Lymphoma*) chłoniak grudkowy (syn. guzkowy; ICD-10 C82)

FCM – schemat chemioterapii: fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron

GELF – (fr. – *Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires*) francuska organizacja zajmująca się badaniami nad chłoniakiem grudkowym

GRADE – (ang. – *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) system

służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

HAS – (fran. – *Haute Autorite de Sante*) Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych

HPF – (ang. – *High Powered Field*) pole w dużym powiększeniu x400

HR – (ang. – *Hazard Ratio*) hazard względny

HTA – (ang. – *Health Technology Assessment*) ocena technologii medycznych

ICD-10 – (ang. – *International Classification of system for surgical, diagnostic and therapeutic procedures*) Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych

ICER – (ang. – *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności

ICUR – (ang. – *Incremental Cost-Utility Ratio*) inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

INAHTA – (ang. – *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)

INHL – (ang. – *Indolent Non-Hodgkin Lymphoma*) przewlekłe chłoniaki niezłośliwe

IPI – (ang. – *International Prognostic Index*) międzynarodowy wskaźnik rokowniczy

ISRCTN Register – (ang. – *International Standard Randomised Controlled Trial Number Register*) Międzynarodowy Rejestr Badań RCT

ITT – (ang. – *Intention to Treat*) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

LC – (ang. – *Lymphoma Coalition*) organizacja zrzeszająca stowarzyszenia pacjentów chorych na chłoniaki

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

LLS – (ang. – *The Leukemia & Lymphoma Society*)

LRF – (ang. – *Lymphoma Research Foundation*)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

MZ – Ministerstwo Zdrowia

N – liczebność populacji / liczba pacjentów w badaniu

n – liczba pacjentów w grupie / liczba pacjentów u których obserwowano dany punkt końcowy

NCCN – (ang. – *National Comprehensive Cancer Network*)

NETSCC, HTA – (ang. – *NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre for Health Technology Assessment*)

NICE – (ang. – *National Institute for Health and Care Excellence*) Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

NIHR – (ang. – *National Institute for Health Research*) Narodowy Instytut ds. Badań nad Zdrowiem

NIHR-HSC – (ang. – *National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre*)

NGC – (ang. – *National Guideline Clearinghouse*)

NHL – (ang. – *Non-Hodgkin Lymphoma*) chłoniaki niezłośliwe (syn. niehodgkinowskie)

NNH – (ang. – *NNT Number Needed to Treat*) liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NOS – (ang. – *The Newcastle-Ottawa Scale*) skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych

NR – (ang. – *not reachable at time of clinical cut-off*) niemożliwe do oszacowania w czasie trwania badania klinicznego

NZF – Narodowy Fundusz Zdrowia

OR – (ang. – *Overall Response*) odpowiedź na leczenie

OR – (ang. – *Odds Ratio*) iloraz szans

ORR – (ang. – *Overall Response Rate*) odsetek odpowiedzi obiektywnych

<p>OS – (ang. – <i>Overall Survival</i>) przeżycie całkowite</p> <p>PBAC – (ang. – <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>) Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych</p> <p>PCR – (ang. – <i>Polymerase Chain Reaction</i>) reakcja łańcuchowa polimerazy</p> <p>PFS – (ang. – <i>Progression Free Survival</i>) przeżycie wolne od progresji choroby</p> <p>PICO – (ang. – <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>) schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne</p> <p>PLRG – Polska Grupa Badawcza Chłoniaków</p> <p>PML – (ang. – <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i>) postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa</p> <p>PTO – Polskie Towarzystwo Onkologiczne</p> <p>PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p> <p>QALY – (ang. – <i>Quality-Adjusted Life Years</i>) lata życia skorygowane o jakość</p> <p>RB – (ang. – <i>Relative Benefit</i>) korzyść względna dla pozytywnych punktów końcowych</p> <p>RCT – (ang. – <i>Randomized Clinical Trial</i>) randomizowane badanie kliniczne</p> <p>RIT – radioimmunoterapia</p> <p>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – 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 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., poz. 388)</p> <p>RP/RK – Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna</p> <p>RR – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p> <p>RRR – (ang. – <i>Relative Risk Reduction</i>) redukcja ryzyka względnego</p> <p>RSS – (ang. – <i>Risk Sharing Scheme</i>) mechanizm podziału ryzyka</p> <p>RTX lub R – (ang. – <i>Rituximab</i>) Rytuksymab</p> <p>SIGN – (ang. – <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>)</p> <p>SMC – (ang. – <i>Scottish Medicines Consortium</i>) Szkockie Konsorcjum Medyczne</p> <p>Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p>TTNCT – (ang. – <i>Time To Next Chemotherapy Treatment</i>) czas do kolejnej chemioterapii</p> <p>TTNT – (ang. – <i>Time To Next Anti-lymphoma Treatment</i>) czas do kolejnej terapii chłoniaka</p> <p>TTP – (ang. – <i>Time to Progression</i>) czas do progresji choroby</p> <p>Ustawa o refundacji – 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.)</p> <p>URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</p> <p>Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)</p> <p>Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej</p> <p>WZW B – wirusowe zapalenie wątroby typu B</p>
--

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Roche Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	12
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	18
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	18
2.5.2. Status rejestracyjny	18
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	19
3. Ocena analizy klinicznej	21
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	21
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	21
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	36
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	40
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	42
4. Ocena analizy ekonomicznej	43
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	43
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	43
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	48
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	50
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	50
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	51
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	52
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	52
5. Ocena analizy wpływu na budżet	53
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	57
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	57
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	59
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	59
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	60
<hr/>	
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	60
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	62
9.1. Rekomendacje kliniczne	62
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	63
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	64
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	65
11. Opinie ekspertów.....	66
12. Kluczowe informacje i wnioski	68
13. Źródła.....	72
14. Załączniki	73

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

18.02.2014 r.,

MZ-PLA-460-20139-6/DJ/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Leki:

- MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 2 fiol. á 10 ml, kod EAN: 5909990418817
- MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 50 ml, kod EAN: 5909990418824

Wnioskowane wskazanie: leczenie podtrzymujące chorych na niezłościwe chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

[redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

MabThera (rytuksymab), 10 mg/ml, 2 fiol. á 10 ml, kod EAN: 5909990418817 - [redacted] PLN

MabThera (rytuksymab), 10 mg/ml, 1 fiol. á 50 ml, kod EAN: 5909990418824 - [redacted] PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

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

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
PROF.7 1TW
Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

nie dotyczy

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- **MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 2 fiol. á 10 ml, kod EAN: 5909990418817,**
- **MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 50 ml, kod EAN: 5909990418824**

[redacted] wpłynęły do AOTM dnia 18 lutego 2014 r., pismem znak: MZ-PLA-460-20139-6/DJ/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza problemu decyzyjnego „MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii” [redacted]
- Analiza kliniczna „MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii” [redacted]
- Analiza ekonomiczna „MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii” [redacted]
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii” [redacted]
- Analiza racjonalizacyjna „MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii” [redacted]

Powyższe analizy spełniały wymagania określone w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań i nie wymagały uzupełnień.



Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTM]

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkty lecznicze MabThera (rytuksymab) we wnioskowanym wskazaniu nie stanowiły jeszcze przedmiotu obrad Rady Przejrzystości.

Szczegóły stanowisk oraz rekomendacji Agencji w tematach refundacji produktów leczniczych MabThera w innych wskazaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące rytuksymabu

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Stanowisko Rady nr 48/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.	Małopłytkowość wtórna	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalif kowanym do kodu ICD-10 D69.5.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii rytuksymabem w rozpoznaniu ICD-10 D69.5 (małopłytkowość wtórna). Nie odnaleziono wiarygodnych badań wysokiej jakości odnoszących się do skuteczności wskazanej terapii we wnioskowanym wskazaniu. Wyszukane rekomendacje kliniczne nie wskazywały rytuksymabu jako jednej z opcji terapeutycznych w małopłytkowości wtórnej.</p>
Stanowisko Rady nr 299/2013 z dnia 28 października 2013 r.	Leczenie chłoniaków ziarniczych/ Hodgkina	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości wydaje pozytywną opinię dot. stosowania preparatu leku MabThera (rytuksymab), EAN 5909990418824 oraz EAN 5909990418817, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu chłoniaków Hodgkina bogatych w limfocyty (ang. <i>Lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma</i>), kod ICD-10: C81.0.</p> <p>Zalecenia: Chłoniak Hodgkina bogaty w limfocyty charakteryzuje silniejsza, niż w przypadku innych podtypów chłoniaka Hodgkina, ekspresja antygenu CD20. Rytuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się swoiście z antygenem CD20, co stanowić może przesłankę dla jego stosowania w przypadku chłoniaka Hodgkina bogatego w limfocyty. Doniesienia z piśmiennictwa mające głównie charakter badań pilotowych lub opisów serii przypadków potwierdzają, że zastosowanie rytuksymabu w omawianym wskazaniu wykazuje istotną skuteczność kliniczną i zadowalające bezpieczeństwo.</p>
Stanowisko Rady nr 33/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.	Leczenie chłoniaków niezziarniczych	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych a bo zmianę poziomu lub sposobu finansowania świadczenia MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków niezziarniczych zaklasyf kowanych do kodu ICD-10 C85.</p> <p>Uzasadnienie: Do kodu C85 zalicza się inne i nieokreślone typy chłoniaków niezziarniczych. Badania dotyczące zastosowania w nich rytuksymabu są nieliczne, lecz dokumentują jego skuteczność kliniczną. Według zgodnej opinii ekspertów rytuksymab, jako lek o zasadniczym znaczeniu i wysokim wskaźniku terapeutycznym, powinien być dostępny dla wszystkich chorych na chłoniaki z komórek B wykazujących ekspresję antygenu CD20, u których występują wskazania do przeciwnowotworowego leczenia systemowego, niezależnie od stopnia zaawansowania i fazy leczenia oraz niezależnie od liczby, rodzaju i sposobu dawkowania innych leków i/lub metod leczniczych, które mogą być wskazane w danym przypadku ze względu na kontekst kliniczny, z wyjątkiem wykazanej oporności na leczenie zawierające to przeciwciało lub obecności ewentualnych przeciwwskazań medycznych.</p>
Stanowisko Rady nr 32/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.	Leczenie chłoniaków niezziarniczych	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków niezziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD-10 C84.</p> <p>Uzasadnienie: Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z antygenem CD20. W chłoniakach T/NK zaliczanych do kodu ICD-10 C84 ekspresja CD20 jest bardzo rzadka. Brak jest wiarygodnych badań klinicznych uzasadniających stosowanie rytuksymabu u chorych z chłoniakami T/NK.</p>
Stanowisko Rady nr 27/2012 z dnia 28 maja 2012 r.	Leczenie chłoniaków ziarniczych/ Hodgkina	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”.</p> <p>Uzasadnienie: Rada Przejrzystości rekomenduje zostawienie dotychczasowej możliwości stosowania leku w ramach świadczeń gwarantowanych realizowanych w zakresie programu chemioterapii niestandardowej. Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) jest przeciwciałem monoklonalnym, stosowanym od lat 14, z zarejestrowanymi wskazaniami do leczenia chłoniaków niezziarniczych (NHL), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL). Lek ten od 5-7 lat stosowany jest także w trybie off-label w leczeniu choroby Hodgkina. Z powodu małej liczby leczonych chorych kilka badań klinicznych III fazy ciągle trwa, ale przewiduje się ich zakończenie najpóźniej w okresie dwóch lat, co powinno ostatecznie rozwiązać terapeutyczny dylemat skuteczności i efektywności leku w chorobie Hodgkina. Rocznie w Polsce jest leczona bardzo niewiele ka, wybrana grupa chorych (najwyżej kilkunastu), a koszty refundacji kształtują się w granicach 1 miliona złotych rocznie. Zostawienie leku w ramach programu chemioterapii niestandardowej pozwoli na ewentualne leczenie wyselekcjonowanej i wąskiej grupy chorych, dla których z różnych przyczyn medycznych nie ma innej opcji terapeutycznej.</p>

<p>Stanowisko Rady nr 9/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.</p>	<p>Leczenie chłoniaków niezziarniczych</p>	<p>Zalecenia: Rada uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków niezziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (MabThera®)”</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rytuksymab w monoterapii u chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. <p>Rada uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków niezziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (MabThera®)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią. • Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe. • Leczenie chorych na chłoniaka niezziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP. <p>Uzasadnienie: Lek nie ma udowodnionej skuteczności we wskazaniu: monoterapia u chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. Lek jest skuteczny i kosztowo-efektywny w pozostałych z wyżej wymienionych wskazaniach.</p>
<p>Stanowisko Rady nr 110/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.</p>	<p>Przewlekła białaczka limfocytowa</p>	<p>Zalecenia: Rada uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.</p> <p>Uzasadnienie: Zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu przewlekłej białaczki limfoblastycznej wiąże się ze znamionym statystycznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Rytuksymab jest zalecany w wielu wytycznych i rekomendacjach klinicznych jako składnik terapii I oraz II linii przewlekłej białaczki limfocytowej. Jego stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych i z tego powodu powinien być podawany jedynie pod nadzorem specjalistów w placówkach, gdzie dostępne są pełne środki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Jednak jest lekiem o udowodnionej skuteczności i dlatego powinien być finansowany w leczeniu I i II linii przewlekłej białaczki limfocytowej.</p>
<p>Stanowisko Rady nr 94/2011 z dnia 07 listopada 2011 r.</p>	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów</p>	<p>Zalecenia: Rada uważa za zasadne utrzymanie finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (MabThera®)” pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny.</p> <p>Uzasadnienie: Rytuksymab powinien być finansowany ze środków publicznych jako lek kolejnego rzutu, po niepowodzeniu kuracji lekami syntetycznymi (I linia) oraz lekami anty-TNF alfa (II linia). Zaletą rytuksymabu jest inny mechanizm działania, rozszerzający możliwości terapii u chorych, którzy nie odpowiadają na wcześniej zastosowane metody leczenia. Efektywność kliniczna rytuksymabu we wspomnianym wskazaniu jest porównywalna do efektywności pozostałych leków stosowanych w Terapeutycznym Programie Zdrowotnym leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Rada Konsultacyjna nie widzi podstaw do usunięcia omawianego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych. Jednocześnie, mając na uwadze opłacalność i wpływ na budżet płatnika publicznego, Rada wydaje pozytywną rekomendację pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny produktu.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami polskich ekspertów obecnie w Polsce w leczeniu podtrzymującym chorych na chłoniaki niezziarnicze grudkowe nie są stosowane ani refundowane żadne lekowe technologie medyczne. Pacjenci podlegają obserwacji w połączeniu z monitorowaniem przebiegu choroby.

2.4. Problem zdrowotny

ICD-10 C82 Chłoniak niezziarniczy guzkowy (grudkowy)

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Chłoniaki niezziarnicze (syn. niehodgkinowskie, NHL, *Non-Hodgkin Lymphoma*; ICD-10 kody C82-85) klasyfikowane są jako nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy, FL, *Follicular Lymphoma*; ICD-10 C82) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków niezziarniczych (INHL, *Indolent Non-Hodgkin Lymphoma*). Chłoniak grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek, a nie z ich nadprodukcją. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację chłoniaków niezziarniczych guzkowych (kod C82) oraz innych i nieokreślonych

postaci chłoniaków niezziarniczych (kod C85) według klasyfikacji ICD-10, do których niekiedy omyłkowo są zaliczane przypadki FL.

Tabela 2. Klasyfikacja ICD-10 – kod rozpoznania C82 i C85

Kod ICD-10	Opis
C82	Chłoniak niezziarniczy guzkowy (grudkowy)
C82.0	Z małych wpuklonych (szczelinowatych = <i>cleaved</i>) komórek, guzkowy
C82.1	Mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = <i>cleaved</i>) i wielkich komórek, guzkowy
C82.3	Wielkomórkowy, guzkowy
C82.7	Inne postacie chłoniaka niezziarniczego guzkowego
C82.9	Chłoniak niezziarniczy, nie określony
C85	Inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezziarniczych
C85.0	Mięsak limfatyczny
C85.1	Chłoniak z komórek B, nie określony
C85.7	Inne określone postacie chłoniaka niezziarniczego
C85.9	Chłoniak niezziarniczy, nie określony

Źródło: Klasyfikacja ICD-10 - http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall&id=70

Epidemiologia

Częstość występowania chłoniaka niezziarniczego zależy od obszaru geograficznego i wynosi 2-18/100 000 mężczyzn oraz 1-11/100 000 kobiet. Chłoniaki niezziarnicze zajmują 6. miejsce wśród nowotworów pod względem częstości występowania, a także śmiertelności spowodowanej chorobami nowotworowymi u osób dorosłych. 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%). [Szczeklik 2013]

Chłoniaki niezziarnicze stanowią 4-5% nowotworów złośliwych w Polsce. Ryzyko zachorowań rośnie wraz z wiekiem, osiągając szczyt w 7. dekadzie życia. Mediana wieku chorych wynosi 60 lat. Chłoniaki te występują dwa razy częściej u przedstawicieli rasy białej, w równej proporcji w obu płciach. Nie udowodniono wpływu znanych karcynogenów na rozwój FL. [Muller 2005]

Według statystyk *International Agency for Research on Cancer* (GLOBOCAN 2012) w 2012 roku w Polsce na chłoniaka niezziarniczego zachorowało 2 659 osób, w tym 1 435 kobiety oraz 1 224 mężczyzn (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosił odpowiednio dla obu płci 4,1 i 4,6/100 000). Liczba zgonów wynosiła 1 564 osób (739 kobiet i 825 mężczyzn), natomiast chorobowość 5-letnia – 6 524 osób (3 452 kobiet i 3 072 mężczyzn). W statystykach GLOBOCAN nie wyszczególniono danych w odniesieniu do niezziarniczego chłoniaka grudkowego. [International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN - <http://globocan.iarc.fr/>]

W Polsce chłoniak grudkowy stanowi ok. 10% NHL (w Europie Zachodniej: 20-30% i USA: 35%). Roczną liczbę nowych przypadków FL szacuje się na ok. 250-450 [Jurczak 2006]. Roczne liczby zachorowań oraz zgonów na chłoniaka grudkowego dla rozpoznania C82 zgodnie z danymi KRN przedstawia poniższa tabela.

Tabela 3. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów dla ICD-10 C82 (Chłoniak niezziarniczy guzkowy (grudkowy))

Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2006 r.		2007 r.		2008 r.		2009 r.		2010 r.		2011 r.	
		M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K
Zachorowani a	Liczba	125	132	114	123	119	128	126	170	162	181	114	196
	Łącznie	257		237		247		296		343		310	
	Zmiana w stosunku do roku poprzedniego	-		-8%		4%		20%		16%		-10%	
Zgony	Liczba	66	56	74	63	93	77	76	67	71	70	59	73
	Łącznie	122		137		170		143		141		132	
	Zmiana w stosunku do roku poprzedniego	-		12%		24%		-16%		-1%		-6%	

Ze względu na fakt, że pewna część chorych na chłoniaki grudkowe zamiast do kodu C82 może być zakwalifikowana do kodu C85 (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**), w poniższej tabeli przedstawione są roczne liczby zachorowań oraz zgonów chorych zakwalifikowanych do kodu C85.

Tabela 4. Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów dla ICD-10 C85

Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2006 r.		2007 r.		2008 r.		2009 r.		2010 r.		2011 r.	
		M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K
Zachorowania	Liczba	394	423	377	353	327	361	353	321	290	301	326	344
	Łącznie	817		730		688		674		591		670	
	Zmiana w stosunku do roku poprzedniego	-		-11%		-6%		-2%		-12%		13%	
Zgony	Liczba	490	428	509	399	432	372	417	375	360	311	374	368
	Łącznie	918		908		804		792		671		742	
	Zmiana w stosunku do roku poprzedniego	-		-1%		-11%		-1		-15%		10%	

Etiologia i patogeneza

Etiologia większości chłoniaków niezziarniczych 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 – zakażenia wirusowe (ludzki wirus limfocytotropowy typu 1 – HTLV-1, wirus Epsteina i Barr – EBV, ludzki wirus niedoboru odporności – HIV, ludzki wirus herpes typu 8 – HHV-8, wirus zapalenia wątroby typu C – HCV) oraz bakteryjne (*Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psittaci*) i odpowiedź autoimmunologiczna (na zakażenie *Helicobacter pylori*),
- stany upośledzonej odporności, wrodzone lub nabyte (m.in. zespół Wiskotta i Aldricha, zespół ataksja-teleangiektazja, AIDS),
- jatrogenne (chemioterapia, zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią).

Istotną rolę odgrywa też predyspozycja genetyczna. [Szczeklik 2013]

W patogenezie FL istotną rolę pełnią: przewlekła stymulacja antygenowa długo żyjących komórek B, wtórne zmiany genetyczne oraz interakcje pomiędzy komórkami chłoniaka a towarzyszącymi im komórkami nienowotworowymi. W ponad 70% przypadków FL występuje translokacja t(14;18)(q32;q21). Pojawia się ona we wczesnym etapie różnicowania się prekursorów limfocytów B. W aberracji tej gen BCL2 znajdujący się na chromosomie 18 w pozycji q21.3 ulega fuzji z genem łańcucha ciężkiego immunoglobulin IGH z chromosomu 14 pozycji q32.33. Innymi rzadkimi odmianami translokacji t(14;18) są połączenia genu BCL2 z odcinkami kodujących łańcuchy lekkie immunoglobulin: lambda i kappa. Powstają wtedy t(2;18) lub t(18;22). W wyniku wymienionych zdarzeń dochodzi do zwiększonej ekspresji hamującego apoptozę genu BCL2 i przedłużonego przeżycia komórek B. Sprzyja to pojawianiu się kolejnych mutacji i transformacji nowotworowej limfocytów B. Klasyczną anomalią kariotypu FL jest t(14;18) (q32;q21), którą stwierdza się w 80–90% przypadków, oraz rearanżacja genu BCL2 (ok. 80% przypadków) [Ott 2008]. Oprócz niej w komórkach FL mogą występować korzystne rokowniczo: +7, +8 czy rokujące bardziej agresywny i nawrotowy przebieg choroby zaburzenia: -6p, -9p, -17p, +12, +1q, +X, -1p, TP53, cMYC, p16. Przebieg choroby zależy także od stosunku ilości komórek chłoniaka do komórek nienowotworowych. Przykładowo: obecność zwiększonej liczby makrofagów w preparacie histologicznym FL (CD68+) koreluje z krótszym, zaś limfocytów T koreluje z dłuższym przeżyciem chorych. [Paszkiwicz-Kozik 2011]

W patomorfologicznej definicji określa się FL jako nowotwór składający się z komórek linii B, czyli centrocytów i centroblastów/dużych transformowanych komórek, których naciek przypomina swym układem grudki chłonne. Komórki obu typów tworzą naciek nowotworowy, a stosunek ilości centrocytów do centroblastów określa stopień złośliwości histologicznej FL [Harris 2008]. Dominującymi komórkami nacieku nowotworowego są centrocyty, ale obecność centroblastów jest patognomoniczna dla prawidłowego rozpoznania. Wyróżniono FL o stopniu złośliwości niskim (G1 i G2) lub wysokim (G3a i G3b) w zależności od liczby centroblastów widocznych w preparacie histologicznym w dużym powiększeniu mikroskopu świetlnego (Tabela 5). [Paszkiwicz-Kozik 2011]

Tabela 5. Stopniowanie patomorfologiczne chłoniaka grudkowego (wg WHO) [Harris 2008]

Architektonika nacieku chłoniakowego	Stopień (Grade)	Definicja
Grudkowy (Układ grudkowy stanowi > 75%)	Stopień niski (ang. low-grade)	0–15 centroblastów w dużym polu widzenia / HPF
	Stopień 1 /G1	0–5 centroblastów w dużym polu widzenia / HPF
Grudkowy i rozlany	Stopień 2 /G2	6–15 centroblastów w dużym polu widzenia / HPF

Architektura nacieku chłoniakowego	Stopień (Grade)	Definicja
(Układ grudekowy stanowi 25–75%) Grudekowy ogniskowo	Stopień wysoki (ang. high-grade)	> 15 centroblastów w dużym polu widzenia / HPF
(Układ grudekowy stanowi < 25%)	Stopień 3A /G3a	Obecne centrocyty
*Rozlany (Układ grudekowy stanowi 0%)	Stopień 3B /G3b	Obecne wyłącznie centroblasty lub immunoblasty
*Układ nacieku rozlany musi zawierać centrocyty, a komórki nowotworowe muszą wykazywać typowy immunofenotyp dla FL lub t(14;18); pola z naciekiem rozlanym zawierające > 15% centroblastów należy rozpoznać jako chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z obecnością FL (FL w stopniu 1–2, 3A lub 3B) HPF – pole widzenia w mikroskopie przy użyciu obiektywu 40x		

Klasyfikacja

Po rozpoznaniu choroby należy ocenić jej stopień zaawansowania. Ocenia się go na podstawie klasyfikacji z Ann Arbor, która wyróżnia następujące stopnie:

1. CS I – zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych, lub jednego narządu pozalimfatycznego
2. CS II – zajęcie przynajmniej 2 grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony, lub jednoogniskowe zajęcie narządu pozalimfatycznego i przynajmniej 2 grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony
3. CS III – zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony, z możliwym towarzyszącym zajęciem jednoogniskowym narządu pozalimfatycznego, lub zajęcie śledziony, lub narządu pozalimfatycznego i śledziony
4. CS IV – rozlane zajęcie narządu pozalimfatycznego, niezależnie od stanu węzłów chłonnych (zajęcie szpiku, lub wątroby oznacza zawsze ten stopień zaawansowania)

Ze względu na objawy ogólne wyróżnia się stopnie: A – objawy ogólnie nieobecne, B – objawy ogólne obecne. Klasyfikacja została także poszerzona o masę nowotworu. Literą X oznacza się dużą masę nowotworu (*bulky disease*). [Kordek 2007]

Tabela 6. Zaawansowanie kliniczne chłoniaków niezłośliwych wg klasyfikacji z Ann Arbor [Szczeklik 2013]

Stopień	Charakterystyka
I	zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych
II	zajęcie ≥2 grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony
III	zajęcie ≥2 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 X – duża masa nowotworu (<i>bulky disease</i>) S – przerzuty w śledzionie	
Śledziona jest traktowana jak węzły chłonne.	

Obraz kliniczny

Głównym objawem klinicznym FL jest limfadenopatia, najczęściej bezobjawowa. Węzły chłonne powiększają się zazwyczaj powoli, są niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmienną, rozmiarami przekraczają średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w pakiety. Okresowe zmniejszanie się rozmiarów powiększonych węzłów chłonnych nie jest objawem różnicującym pomiędzy limfadenopatią o podłożu chłoniakowym i reaktywnym, gdyż samoistne częściowe lub całkowite ustąpienie limfadenopatii jest bardzo rzadko obserwowane również w przebiegu FL. Często stwierdza się zajęcie innych narządów limfatycznych, na przykład śledziony czy pierścienia Waldeyera, rzadziej natomiast narządów pozalimfatycznych, takich jak skóra, przewód pokarmowy (głównie dwunastnica), przydatki oka, piersi, jądra. U 60-70% chorych dochodzi do nacieku chłoniaka w szpiku kostnym. W późniejszych fazach choroby komórki chłoniakowe mogą być obecne we krwi obwodowej. Oprócz zwiększonej leukocytozy zajęcie szpiku kostnego może objawiać się niedokrwistością i małopłytkowością z wyparcia. [Zalecenia PTOK 2013]

W FL nie występują charakterystyczne zaburzenia w badaniach laboratoryjnych krwi. W około 10-20% przypadków pojawia się podwyższenie stężenia LDH, w 25% – wzrost β2-mikroglobuliny, a w 10% obraz białaczkowy krwi. [Paszkiwicz-Kozik 2011]

Mimo względnej homogenności morfologicznej choroba ma różnorodny przebieg kliniczny: od przypadków o stosunkowo dobrym rokowaniu, które charakteryzuje powolna progresja i dobra odpowiedź na leczenie w

kolejnych wznowach procesu, do źle rokujących, w których następuje szybka progresja kliniczna lub transformacja histologiczna w postać chłoniaka o wysokiej złośliwości (DLBCL - ang. *Diffuse B-cell Lymphoma*, chłoniak rozlany z dużych komórek B) już w pierwszych kilkunastu miesiącach od rozpoznania. Mimo że na temat chłoniaka grudekowego wiadomo coraz więcej, nie da się jednoznacznie rozstrzygnąć czy cechy odpowiedzialne za progresywny przebieg lub transformacje występują już przy rozpoznaniu FL, czy raczej są wynikiem progresji choroby i nagromadzenia się dodatkowych zaburzeń cytogenetycznych. [Jurczak 2006]

Klinicznymi odmianami klasycznego FL są: chłoniak grudekowy dziecięcy (ang. *Paediatric Follicular Lymphoma*), pierwotny jelitowy chłoniak grudekowy (ang. *Primary Intestinal Follicular Lymphoma*), pozawęzłowy chłoniak grudekowy (ang. *Extranodal Follicular Lymphoma*) oraz pierwotny chłoniak skórny z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (ang. *Primary Cutaneous Follicle Centre Lymphoma*). [Swerdlow 2008]

Diagnostyka

W zdecydowanej większości przypadków przebieg choroby jest skąpo objawowy; FL z reguły rozpoznaje się w III lub IV stadium zaawansowania klinicznego (CS III lub CS IV wg Ann Arbor) (Tabela 6). Jedynie u 26-33% chorych rozpoznanie FL następuje w stadium CS I lub CS II. [Deptała, 2010]

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. [Szczeklik 2013]

W wyjątkowych przypadkach, kiedy dostęp do węzła chłonnego jest utrudniony, można rozpoznać FL na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC), ale tylko w połączeniu z badaniami immunofenotypowymi, reakcją łańcuchowej polimerazy (PCR, ang. *Polymerase Chain Reaction*) w celu oceny rearanżacji *IGHV* i *TCR* oraz badaniem fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, ang. *Fluorescent In Situ Hybridization*) w kierunku obecności typowych translokacji. Na podstawie BAC nie można określić stopnia histologicznego FL. [Zalecenia PTOK 2013]

Rozpoznanie histopatologiczne FL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, ang. *International Prognostic Index*). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność. W tym celu u każdego chorego z rozpoznaniem FL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe. [Zalecenia PTOK 2013]

Wskaźnik rokowniczy opracowany specjalnie dla grupy chorych na FL: FLIPI (ang. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) pozwala wyróżnić chorych z grupy małego, pośredniego i dużego ryzyka na podstawie podstawowych danych klinicznych, takich jak: wiek, stopień zaawansowania klinicznego, stężenie hemoglobiny, dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *Lactate Dehydrogenase*) i liczba zajętych okolic. Podobnie jak IPI, FLIPI nie umożliwia jednak przewidywania przebiegu choroby u indywidualnych chorych [Jurczak 2006]. Według Deptała 2010 indeks FLIPI2, którego pierwszym punktem końcowym jest przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *Progression Free Survival*), pozwala lepiej przewidzieć postęp FL niż klasyczny indeks FLIPI, w którym punktem końcowym było przeżycie ogółem. Ponadto zawarte w FLIPI2 parametry, w tym stężenie β 2-mikroglobuliny i wielkość węzłów chłonnych (> 6 cm), precyzyjniej określają masę nowotworu niż aktywność dehydrogenazy mleczanowej czy liczba zajętych okolic węzłowych w 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 7 zawiera porównanie indeksów FLIPI i FLIPI2. [Deptała 2010]

Tabela 7. Porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI2 [Federico 2009]

FLIPI	FLIPI2
Wiek > 60 lat	Wiek > 60 lat
Stadium III–IV	Zajęcie szpiku kostnego
Hb < 12,0 g/dl	Hb < 12,0 g/dl
Liczba zajętych okolic węzłowych > 4	Węzły chłonne > 6 cm
LDH > górnej granicy normy	β 2-mikroglobulina > górnej granicy normy
Ryzyko	

FLIPI	FLIPI2
Niskie (0–1czynników), 5-letni OS = 91%	Niskie (0 czynników), 5-letni OS = 98%, 5-letni PFS = 79%
Pośrednie (2 czynniki), 5-letni OS = 77%	Pośrednie (1–2 czynniki), 5-letni OS = 88%, 5-letni PFS = 51%
Wysokie (≥ 3 czynników), 5-letni OS = 53%	Wysokie (3–5 czynników), 5-letni OS = 77%, 5-letni PFS = 19%
Hb (haemoglobin) — hemoglobina; LDH (lactate dehydrogenase) — dehydrogenaza mleczanowa; PFS (progression free survival) — czas do progresji choroby; OS (overall survival) — całkowity czas przeżycia	

Leczenie i cele leczenia

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. [Szczeklik 2013]

Decyzję, czy u chorego na FL można zastosować powszechnie używaną w indolentnych NHL strategię uważnej obserwacji (strategia *watch and wait* lub *watchful waiting*), czy też wymaga on włączenia leczenia, należy opierać na kryteriach opracowanych przez *Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires* (GELF) lub *British National Lymphoma Investigation* (BNLI). Obecność jednego z tych kryteriów stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii (Tabela 8). U chorych bezobjawowych z małą masą guza generalnie stosuje się strategię obserwacji bez leczenia, a u 5–25% pacjentów obserwuje się nawet samoistne regresje FL. [Zalecenia PTOK 2013]

Tabela 8. Wskazania do rozpoczęcia terapii u chorych na chłoniaka grudkowego według Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) i British National Lymphoma Investigation (BNLI)

GELF	BNL
Masa węzłowa lub pozawęzłowa ≥ 7 cm Zajęcie ≥ 3 miejsc węzłowych i każde ≥ 3 cm Splenomegalia > 16 cm w badaniu KT Naciekanie/ucisk na narządy Wysiłek opłucnowy lub do jamy otrzewnej Objawy ogólne Cytopenia (Hb < 10 g/dl, WBC < 1,0 g/l, PLT < 100 g/l) Obecność komórek chłoniaka we krwi > 5 g/l Aktywność LDH > normy lub stężenie b2-m kroglobuliny ≥ 3 g/dl	Objawy ogólne lub świąd skóry Szybka uogólniona progresja chłoniaka Naciek w szpiku (Hb ≤ 10 g/dl, WBC < 3 g/l, PLT < 100 g/l) Naciek narządów zagrażający życiu Naciek nerek lub wątroby Zmiany w kościach
Hb — hemoglobina; KT — tomografia komputerowa; LDH — dehydrogenaza mleczanowa; PLT — liczba płytek krwi; WBC — liczba krwinek białych	

Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia jest progresja narządowa choroby, pojawienie się objawów ogólnych, cytopenia we krwi obwodowej, wysiłek w opłucnej oraz objawy ucisku mas węzłowych na inne narządy. W leczeniu pierwszej linii u chorych w I i II stopniu zaawansowania według klasyfikacji z Ann Arbor (Tabela 6), z małą masą guza zaleca się radioterapię ograniczoną do miejsc pierwotnie zajętych. Przy większych zmianach węzłowych u chorych w tym okresie klinicznym konieczne jest zastosowanie chemioterapii (najczęściej R-CHOP, R-CVP lub R-FCM), uzupełnionej ewentualnie radioterapią. [Dreyling 2010]

Chorzy z zaawansowanym FL (stadium II *bulky* oraz III–IV wg Ann Arbor) powinni być leczeni wówczas, gdy spełnione są kryteria GELF lub BNL. Rekomendowanym leczeniem pierwszej linii jest immunochemioterapia według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub R-CVP (rytuksymab, cyklofosamid, winkrystyna, prednizon). W ostatnich latach wykazano, że schemat R-B (rytuksymab, bendamustyna) jest mniej toksyczny i daje dłuższy PFS w porównaniu z R-CHOP, ale odsetki OS są porównywalne. Alternatywę stanowią schematy oparte na rytuksymabie i analogach puryn, takie jak R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron), R-F (rytuksymab, fludarabina), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosamid) czy R-CCdA (rytuksymab, cyklofosamid, kladrybina). Jednak z uwagi na trudności z uzyskaniem odpowiedniej liczby komórek CD34+ w trakcie mobilizacji schematy te nie powinny być stosowane u młodych chorych, którzy są potencjalnymi kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, ang. *autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation*). Leczenie analogami puryn należy zarezerwować dla tych chorych na FL, u których procedura auto-HSCT nie będzie w przyszłości brana pod uwagę. Liczba cykli powinna mieścić się w zakresie 4-8, ale wynosić nie więcej niż 2 cykle po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na leczenie. U starszych chorych, z licznymi chorobami towarzyszącymi preferowanym sposobem leczenia jest monoterapia rytuksymabem. Alternatywą może być monoterapia cyklofosamidem, leczenie skojarzone cyklofosamidem lub leukeranem z rytuksymabem lub bez. [Zalecenia PTOK 2013]

Najczęściej stosuje się immunochemioterapię według schematu R-COP (rytuksymab, cyklofosamid, winkrystyna, prednizon) lub R-CHOP (rytuksymab, cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna,

prednizolon), co znacząco zwiększa czas odpowiedzi (OR, *Overall Response*) oraz czas do progresji choroby (TTP, *Time To Progression*). [Marcus 2008]

Przebieg naturalny i rokowanie

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę przeżycia całkowitego (OS, *Overall Survival*) w analizach historycznych określono na 8-10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny (Tabela 9). U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby. [Zalecenia PTOK 2013]

Tabela 9. Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od grupy ryzyka według FLIPI i FLIPI2

FLIPI		Chorzy (%)	5-letnie OS (%)	10-letnie OS (%)
Ryzyko	Liczba czynników			
Niskie	0–1	36	91	71
Pośrednie	2	37	78	51
Wysokie	≥ 3	27	53	36
FLIPI 2		Chorzy (%)	5-letnie OS (%)	10-letnie OS (%)
Ryzyko	Liczba czynników			
Niskie	0–1	20	91	80
Pośrednie	2	53	69	51
Wysokie	≥ 3	27	51	19

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. [Szczeklik 2012]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 10. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 2 fiol. á 10 ml, kod EAN: 5909990418817 MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. á 50 ml, kod EAN: 5909990418824
Substancja czynna	Rytuksymab
Droga podania	Dożylnie (infuzja)
Mechanizm działania	Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. Przyłączenie rytuksymabu do antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

[ChPL Rytuksymab]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 11. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie	1. 2 czerwca 1998 r. (pozwolenie nr EU/1/98/067/001 (100 mg) oraz EU/1/98/067/002 (500 mg)) 2. 27 października 2010 r. (decyzja (2010)7549 of 25/10/2010)

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W tabeli poniżej zawarto przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych krajowych i zagranicznych w praktyce klinicznej we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na niezłośliwe chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Terapie wymieniane w rekomendacjach to:

- rytuksymab,
- interferon,
- ibrytumomab tiuksetan,
- jodek sodu 131 tositumomab,
- autologiczny przeszczep komórek macierzystych (HDC/ASCT),

Tabela 14. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na niezłośliwe chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje				
		rytuksymab	interferon	ASCT	ibrytumoma b tiuksetanu (Zevalin ®)	jodek sodu 131 tositumoma b (Bexxar®)
Polska	Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) http://www.ihit.waw.pl/chloniak-grudkowy.html	X ^a			X	X
	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHIT), 2009 http://pthit.pl/Acta_Haematologica_Polonica,Chloniak_grudkowy_Limfoplazmocytowy_Chloniak_strefy_brzecznej_Chemioterapia_Immunoterapia_Radi	X				

	oterapi.437.html						
	Polska Unia Onkologii (PUO), 2013	X ^{b,c}					
	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2013 http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_k_siazka_2_chloniak_grudkowy.pdf						
Europa	European Society for Medical Oncology (ESMO), 2010 http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi59.full.pdf+html	X ^a	X	X ^f			
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2011 http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13494/54965/54965.pdf	X ^b					
	East Midlands Cancer Network (EMCN), 2011 http://www.eastmidlandscancernetwork.nhs.uk/Library/FollicularClinicalGuidelinesNewTemplateFeb20111.pdf	X ^d					
	Merseyside and Cheshire Cancer Network (MCCN), 2007 http://www.sthk.nhs.uk/library/documents/mccnguidelinesforthemangementoffollicularlymphoma.pdf	-					
	The British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2011 http://online.lbrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2011.08969.x/abstract	X	X				
	Pan Birmingham Cancer Network (PBCN), 2011 http://www.birminghamcancer.nhs.uk/staff/clinical-guidelines/haematological-cancer	X ^e					
Włochy	Italian Society of Hematology (SIE), Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES), Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO), 2012 http://www.siematologia.it/lineeguidafile/f26_LINFOMIFOLLICOLARI.pdf	X			X ^f		
Niemcy	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), 2012 http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/foll_kulaeres_lymphom	X ^b					
Francja	Prescrire International, 2012 http://english.prescrire.org/en/B38324E8453053C3B790356DF3AC68CC/Download.aspx (wymagane logowanie)	-					
	Haute Autorite de Sante (HAS), 2012 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1284607/en/mabthera?xtmc=&xtrc=1	X ^b					
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2014 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf (wymagane zalogowanie)	X		X			
	National Cancer Institute (NCI), 2009 http://www.cancer.gov/clinicaltrials/results/summary/2009/maintenance-rituximab0309	X					
	American Cancer Society (ACS), 2013 http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003126-pdf.pdf	X ^g					
	Agency for Healthcare Research & Quality (AHRQ), 2013 http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38593#Section420	X ^e					
	Lymphoma Research Foundation (LRF), 2013 http://www.lymphoma.org/site/pp.asp?c=bkLTKaOQLmK8E&b=6300155	X			X	X	
Kanada	Alberta Health Services (AHS), 2013 http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf	X ^e					
	Cancer Care Ontario (CCO), 2012 https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CCO%20Files/PEBC/pebc6-8f.pdf	X ^e					

^a – okres terapii podtrzymującej **2 lata**; ^b - leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m² we wlewie dożylnym **co 2 miesiące przez 2 lata**; ^c - chorzy, którzy otrzymują leczenie podtrzymujące, powinni być oceniani (badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne) co 3–6 miesięcy przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy są kliniczne wskazania. Badania KT powinny być wykonywane nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co rok lub kiedy są wskazania kliniczne; ^d - terapia podtrzymująca z zastosowaniem rytuksymabu powinna być oferowana pacjentom spełniającym następujące kryteria: 1) co najmniej częściowa odpowiedź (PR) na leczenie indukcyjne, 2) HBV (-), 3) IgG > 3.0g/l i/lub brak infekcji oportunistycznych; ^e - leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m² we wlewie dożylnym **co 3**

miesiące przez 2 lata; ^f – wymieniono, jednak z powodu braku badań porównawczych nie jest rekomendowany, ^g - leczenie podtrzymujące rytuksymabem podawane **raz w tygodniu przez 4 tygodnie, co 6 miesięcy przez 2 lata.**

W tabeli poniżej zaprezentowano **interwencje stosowane** w praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu według ekspertów klinicznych, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

Tabela 15. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie podtrzymujące chorych na niezłośliwe chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[Redacted]	„Dla proponowanej technologii nie ma alternatywy”.	„Dla proponowanej technologii nie ma alternatywy”.	-	„Leczenie chłoniaka grudkowego (...) musi uwzględniać stosowanie rytuksymabu, [Redacted]” „W niektórych przypadkach leczenie podtrzymujące rytuksymabem u chorych z chłoniakiem grudkowym może być zastąpione przez radioimmunoterapię. Metoda ta nie jest jednak dostępna w Polsce, pomimo pozytywnej rekomendacji AOTM ze względu na przepisy NFZ. Koszty obu metod są porównywalne.”	„Rytuksymab (...) stał się powszechnie stosowany, jest dla innych rozpoznań dostępny bez ograniczeń w katalogu chemioterapii (...)”.
Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Kuliczkowski [nie zgłoszono konfliktu interesów]	„Leczenie podtrzymujące rytuksymabem u chorych u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne jest ustaloną procedurą leczniczą zarówno w Polsce, w Europie jak i w USA.” „W Polsce leczenie to jest takie jak w Europie.”	„W przyszłości może być uzupełniona leczeniem brutinibem”.	„Leczenie podtrzymujące rytuksymabem u chorych u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne jest ustaloną procedurą leczniczą.”	„Leczenie podtrzymujące rytuksymabem u chorych u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne jest ustaloną procedurą leczniczą.”	„Leczenie podtrzymujące rytuksymabem u chorych u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne jest ustaloną procedurą leczniczą.”
[Redacted]	„W chwili obecnej najczęściej nie stosuje się leczenia podtrzymującego (obserwacja).”	„Wnioskowana technologia medyczna w rzeczywistej praktyce medycznej zastąpi obserwację pacjentów”.	„Obserwacja/brak aktywnego leczenia.”	„Nie dotyczy”	„Nie ma obecnie w Polsce rekomendacji alternatywnych w stosunku do wnioskowanej technologii”.
[Redacted]	„W praktyce, nie ma alternatywnego postępowania. Teoretycznie mogłoby być uzasadnione leczenie konsolidujące Y90-britumumabem tiuksetanu	„Obserwacja bez aktywnego leczenia”	„Obserwacja bez leczenia”	„Leczenie podtrzymujące rytuksymabem po uzyskaniu odpowiedzi (CR lub PR) na leczenie indukcyjne lub reindukcyjne.”	„Leczenie podtrzymujące z zastosowaniem rytuksymabu w dawce standardowej co 2 m-ce przez 2 lata.”

	(Zevalin), ale w praktyce nie jest on stosowany, m.in. ze względu na brak możliwości rozliczenia dawki wstępnej rytuksymabu przed dawką Zevalinu. Ponadto, ChPL wymienia jedynie chorobę nawrotową. Stosowana jest obserwacja do progresji choroby.”				
--	--	--	--	--	--

[Źródło: opinie ekspertów]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla rytuksymabu stosowanego w wnioskowanym wskazaniu w analizie wnioskodawcy wskazano brak leczenia – obserwację kliniczną. Założenie takie jest zgodne z aktualną praktyką kliniczną w Polsce. Zestawienie informacji o wyborze komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Brak leczenia - obserwacja chorych	Na podstawie danych dotyczących stosowanej praktyki klinicznej (w Polsce oraz ma świecie) stwierdzono, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla porównania z rytuksymabem stosowanym w analizowanym wskazaniu będzie obserwacja kliniczna. W obecnej chwili brak, innych niż obserwacja kliniczna, opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.	Wybór zasadny wobec dostępności dowodów naukowych – spodziewanych porównań bezpośrednich z placebo. Wybór zasadny wobec rzeczywistej praktyki klinicznej – wytyczne leczenia FL oraz opinie polskich ekspertów klinicznych (praktyków) wskazują na poprawny wybór komparatora w analizie klinicznej. Wybór komparatora spełnia wymogi ustawowe (art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz rozporządzenia ws. minimalnych wymagań).

Wybrany przez wnioskodawcę komparator jest zgodny ze wytycznymi leczenia podtrzymującego chorych na niezłośliwe chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Autorzy analizy klinicznej (AK) wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie źródeł informacji medycznej, 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. Wyszukiwanie doniesień naukowych w bazach danych przeprowadzono w dniach 21-23 maja 2013 r., bazy informacji medycznej z zastosowaniem tych samych strategii wyszukiwania przeszukano ponownie 22 lipca 2013 r., nie odnajdując żadnych dodatkowych doniesień.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania autorzy AK wnioskodawcy uzyskali 11 325 rekordów, z czego do analizy pełnotekstowej włączono 56 prac, a spośród nich 26 doniesień naukowych ostatecznie włączono do analizy klinicznej:

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

natomiast pozostałe 30 doniesień naukowych wykluczono z analizy.

Analizę wyników wszystkich odnalezionych przeglądów systematycznych przeprowadzono na podstawie pełnych tekstów. Cztery z przeglądów włączonych do analizy 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 pięciu opracowań wyniki uwzględnionych w przeglądzie badań klinicznych poddano kumulacji ilościowej (metaanaliza).

Wyniki i wnioski z zidentyfikowanych opracowań wtórnych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym chorych na niezłośliwe chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Arcaini 2011 Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Cel: Przegląd doniesień naukowych dotyczących terapii podtrzymującej rytuksymabem stosowanej po terapii indukcyjnej (rytuksymab, chemio- lub immunochemioterapia) u chorych z FL.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: bd</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: Pubmed oraz abstrakty konferencyjne: <i>American Society of Hematology</i>, <i>European Hematology Association</i> i <i>American Society of Clinical Oncology</i> od 2007 r. Ponadto przeszukano pozycje bibliograficzne odnalezionych opublikowanych prac.</p>	<p>Populacja: pacjenci FL</p> <p>Interwencja: terapia podtrzymująca RTX</p> <p>Komparatory: Brak terapii podtrzymującej (obserwacja)</p> <p>Punkty końcowe: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), przeżycie całkowite (OS)</p> <p>Metodyka badań: RCT</p> <p>Inne: brak informacji</p>	<p>Włączone badania: W analizie uwzględniono wyniki 5 zakończonych badań RCT, wstępne wyniki badania PRIMA oraz 1 metaanalizę.</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - U pacjentów z FL leczonych w ramach I linii terapią podtrzymującą rytuksymabem w porównaniu do obserwacji zaobserwowano istotną poprawę w zakresie PFS, aczkolwiek nie wykazano różnic w odniesieniu do OS niezależnie od rodzaju leczenia indukcyjnego (RTX, chemioterapia czy immunochemioterapia). - Terapia podtrzymująca rytuksymabem jest generalnie dobrze tolerowana, towarzyszy jej z reguły łagodna toksyczność. Istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia neutropenii, hipogammaglobulinemii i infekcji górnych dróg oddechowych. <p>Wnioski autorów przeglądu: Zebrane dane wskazują, że terapię podtrzymującą rytuksymabem 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 i jakość życia.</p>
<p>Croxtall 2011 Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Cel: Przegląd doniesień naukowych dotyczących właściwości farmakologicznych rytuksymabu oraz jego skuteczności i bezpieczeństwa w dawkach zgodnych z zaleceniami w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z nieleczonym wcześniej FL, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne schematem zawierającym rytuksymab.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 14 IV 2011 r.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE, EMBASE i AdisBase (od 1996 r.). Ponadto przeszukano pozycje bibliograficzne odnalezionych opublikowanych prac, rejestry badań klinicznych, strony internetowe m.in. producenta leku i agencji HTA.</p>	<p>Populacja: wcześniej nieleczeni pacjenci z FL</p> <p>Interwencja: terapia podtrzymująca rytuksymabem stosowanym w ramach I linii</p> <p>Komparatory: Brak terapii podtrzymującej (obserwacja)</p> <p>Punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do kolejnej terapii chłoniaka (TTNT), czas do kolejnej chemioterapii (TTNCT), przeżycie całkowite (OS), ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)</p> <p>Metodyka badań: brak informacji</p> <p>Inne: dane publikowane i niepublikowane</p>	<p>Włączone badania: 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 (Aksoy 2009), dane ze strony producenta leku oraz ChPL ze strony EMA.</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Na podstawie badania Hochster 2009 (mediana okresu obserwacji 3,7 roku), wykazano, że u chorych na FL leczonych RTX w ramach terapii podtrzymującej (375 mg/m² 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. - Wskaźnik 3-letniego PFS wynosił 64% w grupie rytuksymabu w porównaniu do 33% w grupie obserwacji. - Wyniki metaanalizy Vidal 2009 zostały opisane w ostatnim wierszu tej tabeli. - W trakcie pierwszej infuzji RTX należy się spodziewać reakcji związanych z podaniem leku takich jak: gorączka, dreszcze, nudności, świąd, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, ból głowy, skurcz oskrzeli, pokrzywka, wysypka, wymioty, bóle mięśni, zawroty głowy lub nadciśnienie. Ryzyko tych zdarzeń spada wraz z każdą kolejną infuzją. - Ciężkie infekcje mogą wystąpić w trakcie leczenia i do roku po zakończeniu terapii rytuksymabem, infekcje te mogą być śmiertelne. Istnieje ryzyko wystąpienia dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, ciężkiej toksyczności nerkowej, niedrożności lub perforacji jelita, PML, zespołu lizy guza, ciężkich reakcji błon śluzowych. Monoterapia RTX jest

			<p>związana z ryzykiem wystąpienia cytopenii oraz z obniżeniem poziomu immunoglobulin. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań PRIMA i Aksoy 2009 opisano w innych miejscach niniejszego dokumentu.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Dwuletnia monoterapia podtrzymująca rytuksymabem wydłuża PFS w porównaniu z obserwacją u pacjentów z chłoniakiem, którzy uzyskali odpowiedź w ramach I linii leczenia indukcyjnego (rytuksymab+chemioterapia). Ponadto terapia podtrzymująca rytuksymabem w porównaniu z obserwacją znacząco opóźnia czas do kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi oraz kolejnej chemioterapii. Rytuksymab 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>Keating 2010 Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Cel: Przegląd doniesień naukowych dotyczących rytuksymabu podawanego dożylnie w terapii pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), FL lub chłoniakiem o niskiej złośliwości oraz chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL).</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Od 1980 r. do 22 czerwca 2010 r.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE, EMBASE i AdisBase (od 1980 r.). Ponadto przeszukano pozycje bibliograficznie odnalezionych opublikowanych prac.</p>	<p>Populacja: pacjenci z PBL, FL lub chłoniakiem o niskiej złośliwości a bo DLBCL</p> <p>Interwencja: rytuksymab</p> <p>Komparatory: Brak terapii podtrzymującej (obserwacja)</p> <p>Punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), czas do kolejnej terapii chłoniaka (TTNT), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)</p> <p>Metodyka badań: w miarę możliwości ocenę opierano na kontrolowanych dużych badaniach klinicznych poprawnie zaprojektowanych</p> <p>Inne: publ kacje we wszystkich językach</p>	<p>Włączone badania: 1 badanie RCT (Hochster 2009) dotyczące terapii podtrzymującej rytuksymabem po I linii leczenia indukcyjnego u chorych z FL (nie przedstawia się wyników dla pozostałych ocenianych w przeglądzie wskazań, ponieważ nie jest to przedmiotem niniejszej analizy).</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia podtrzymująca rytuksymabem jest bardziej efektywna w porównaniu do obserwacji u pacjentów z chłoniakiem o niskim stopniu złośliwości (FL, SLL), u których nie wystąpiła progresja po I linii chemioterapii indukcyjnej schematem CVP. - W grupie pacjentów poddanych terapii podtrzymującej w porównaniu do grupy nieleczonej (obserwacja) wykazano wydłużenie mediany PFS. - W grupie leczonej rytuksymabem u 22% pacjentów odnotowano poprawę w zakresie odpowiedzi na leczenie, natomiast w grupie podanej obserwacji odsetek ten wynosił 7%. <p>Wnioski autorów przeglądu: Terapia podtrzymująca rytuksymabem w porównaniu do obserwacji pozwala na wydłużenie mediany PFS. Nie wykazano jej wpływu na przeżycie całkowite. Są wskazane dalsze badania nad optymalnym schematem dawkowania i czasem leczenia rytuksymabem.</p>
<p>Aksoy 2009 Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	<p>Cel: Ocena ryzyka występowania infekcji u pacjentów z chłoniakiem stosujących terapię podtrzymującą RTX.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Do listopada 2008 r.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: Pubmed. Ponadto przeszukano pozycje bibliograficznie odnalezionych opublikowanych prac.</p>	<p>Populacja: pacjenci z chłoniakiem (w tym FL, MCL, DLBCL)</p> <p>Interwencja: terapia podtrzymująca RTX przez co najmniej 6 mies.; nie włączano badań, gdzie rytuksymab podawano po radioimmunoterapii lub przeszczepie komórek macierzystych</p> <p>Komparatory: Brak terapii podtrzymującej (obserwacja)</p> <p>Punkty końcowe: infekcje niezależnie od stopnia nasilenia, neutropenia, zgony związane z leczeniem</p> <p>Metodyka badań: RCT oraz badania jednoramienne II fazy</p> <p>Język publikacji: angielski</p> <p>Rodzaj publikacji: pełne teksty, badania zakończone</p>	<p>Włączone badania: 5 badań RCT oraz 4 badania II fazy bez grupy kontrolnej</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Na podstawie wyników odnalezionych badań RCT u pacjentów leczonych rytuksymabem w porównaniu do tych nieleczonych wykazano istotnie statystycznie wyższe ryzyko infekcji oraz neutropenii. - Na podstawie badań II fazy stwierdzono, że u pacjentów stosujących RTX odsetek pacjentów z infekcjami i neutropenią wynosił odpowiednio 15,6% i 11,9%. - Nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem. <p>Wnioski autorów przeglądu: Terapia podtrzymująca rytuksymabem istotnie statystycznie zwiększa ryzyko infekcji oraz neutropenii u pacjentów z chłoniakiem (FL, MCL, DLBCL), w szczególności na podwyższone ryzyko infekcji podatni są pacjenci leczeni uprzednio schematem zawierającym fludarabinę.</p>

<p>Vidal 2009 Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania</u> bd</p>	<p>Cel: Przegląd opracowany przez The Cochrane Collaboration. Celem przeglądu systematycznego była ocena wpływu terapii podtrzymującej rytuksymabem na przeżycie całkowite u pacjentów z FL. Synteza wyników: ilościowa. Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Do czerwca 2007 r. Przeszukiwane źródła danych: The Cochrane Library; PubMed; EMBASE; LILACS; baza badań klinicznych dotyczących nowotworów hematologicznych (www.hematology-studies.org); doniesienia konferencyjne: <i>American Society of Hematology</i> i <i>European Hematology Association</i>; bazy badań w toku lub nieopublikowanych (http://www.controlled-trials.com/, http://www.clinicaltrials.gov, http://clinicaltrials.nci.nih.gov/). Ponadto przeszukano pozycje bibliograficzne odnalezionych opublikowanych prac.</p>	<p>Populacja: zdiagnozowany histologicznie grudkowy chłoniak niezłośliwy, pacjenci leczeni w ramach I linii lub z nawrotem albo opornością na wcześniejsze leczenie Interwencja: rytuksymab w ramach terapii podtrzymującej Komparatory: obserwacja lub inna terapia podtrzymująca definiowana jako każda terapia stosowana po leczeniu indukcyjnym Punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi, jakość życia, konwersja Bcl-2, AEs (w 3 lub 4 st. toksyczności, prowadzące do przerwania terapii, infekcje) Metodyka badań: RCT Język publikacji: niezależnie</p>	<p>Włączone badania: Wśród prac dotyczących rytuksymabu w ramach terapii I linii uwzględniono 5 badań RCT (Ardeschna 2010, Hochster 2007, Hochster 2009, Martinelli 2010, Salles 2010). Kluczowe wyniki: - U pacjentów wcześniej nieleczonych (I linia terapii) wykazano istotne statystycznie różnice w odniesieniu do PFS na korzyść pacjentów leczonych rytuksymabem w ramach terapii podtrzymującej w porównaniu do obserwacji, aczkolwiek nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego. - W analizie bezpieczeństwa (na podstawie wszystkich odnalezionych badań - niezależnie od linii terapeutycznej) wykazano, że terapia podtrzymująca rytuksymabem istotnie zwiększa ryzyko działań niepożądanych w 3 lub 4 stopniu toksyczności, infekcji oraz działań niepożądanych będących przyczyną konieczności przerwania terapii. Wnioski autorów przeglądu: Leczenie podtrzymujące rytuksymabem powinno zostać włączone do standardowego leczenia pacjentów z chłoniakiem grudkowym, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. Rytuksymab powinien być podawany albo co tydzień przez 4 tygodnie pod rząd, w odstępie 6 miesięcy lub w postaci pojedynczych infuzji co 2 do 3 miesięcy.</p>
--	--	--	---

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem AK wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym chorych na niezłośliwe chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii.

W ramach prac nad analizą kliniczną w pierwszej kolejności sprecyzowano kryteria włączenia i wykluczenia doniesień naukowych do analizy, następnie: przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych w wybranych źródłach informacji medycznej (w oparciu o strategię wyszukiwania odpowiednią do zdefiniowanego problemu klinicznego), dokonano selekcji odnalezionych doniesień naukowych (na podstawie kryteriów włączenia/wykluczenia), oceniono jakość i homogeniczność dostępnych doniesień naukowych, przeprowadzono ekstrakcję oraz analizę wyników i opracowano podsumowanie wyników oraz wnioski końcowe.

Ponadto wyszukiwano i przedstawiono również dane dotyczące działań niepożądanych m.in. z raportów FDA, EMA, URPLW MiPB.

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań klinicznych oraz opracowań wtórnych służących do przeprowadzenia analizy klinicznej zaprojektowano strategię wyszukiwania, która wg oceny Agencji zawiera właściwie określone słowa kluczowe dotyczące populacji i interwencji, połączone prawidłowymi operatorami logicznymi Boole'a.

AK wnioskodawcy zawiera analizę skuteczności klinicznej, ocenę profilu bezpieczeństwa oraz poszerzoną ocenę bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych była tworzona na drodze konsensusu między dwoma analitykami. W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianych schematów leczenia, autorzy AK wnioskodawcy przeprowadzili przegląd medycznych baz danych:

dla badań wtórnych:

- Medline, Embase, The Cochrane Library;

dla badań pierwotnych:

- Medline, Embase, The Cochrane Library, Trip Database, NGC, SIGN, strony agencji HTA, w tym wybranych instytucji zrzeszonych w INAHTA (CRD, NETSCC HTA, NICE, CADTH, SMC, NHS, NIHR-HSC, AOTM, HAS, PBAC),
- strony rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, ISRCTN Register),
- strony towarzystw naukowych właściwych dla typu ocenianego świadczenia (ASCO, NCCN, ESMO, LLS, ACS, Lymphoma Association, LRF, LC, PTO, PTOK),
- strony zawierające informacje dotyczące bezpieczeństwa produktów leczniczych (URPL, EMA, FDA).

Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań. W analizie nie uwzględniano prac dotyczących oceny efektywności klinicznej rytuksymabu, jeśli 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, badania kliniczne opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego i prace pogładowe dotyczące ocenianej interwencji zostały wykluczone na etapie oceny doniesień naukowych na podstawie pełnych tekstów.

W dniach 17-19 marca 2014 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne badań pierwotnych i wtórnych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo rytuksymabu w rozpatrywanym wskazaniu w porównaniu z dowolnym komparatorem, w którym jako datę odcięcia przyjęto 1 września 2013 r. W bazach Medline (PubMed), Embase oraz The Cochrane Library poszukiwano badań w języku polskim lub angielskim. Nie odnaleziono dodatkowych badań klinicznych, przeglądów systematycznych ani innych opracowań spełniających kryteria włączenia do analizy nieuwzględnionych w AK wnioskodawcy.

Natomiast w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania aktualizującego zidentyfikowano jedynie prace pogładowe, a także przegląd systematyczny Nabhan 2013 dotyczący bezpieczeństwa stosowania różnych

schematów podawania rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym u chorych z chłoniakiem grudkowym lub chłoniakiem z komórek płaszczka. Na 1009 pacjentów otrzymujących rytuksymab jako terapię podtrzymującą zdarzenia niepożądane stopnia 3 i 4 wystąpiły u 24% z nich (95% CI: 14-36%). U pacjentów otrzymujących leczenie co 6 miesięcy w postaci 4 wlewów dożylnych podawanych raz w tygodniu stwierdzono istotnie statystycznie mniej działań niepożądanych niż u pacjentów otrzymujących rytuksymab co 2 miesiące (10% vs. 28%; $p = 0.035$). Na chwilę obecną stosowanie rytuksymabu co 6 miesięcy w terapii podtrzymującej byłoby zastosowaniem *off-label*.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela poniżej przedstawia kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 18. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci chorzy na niezłaziakowe chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii	Niespełnienie kryterium włączenia	
Interwencja	Rytuksymab w dawce 375 mg/m ² 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	Schemat dawkowania rytuksymabu niezgodny z ChPL produktu leczniczego MabThera ¹	
Komparatory	Obserwacja kliniczna	-	
Punkty końcowe	W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu uwzględniono następujące punkty końcowe: - przeżycie całkowite (OS), - zgony, w tym zgony związane z leczeniem, - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), - progresja choroby, - przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), - czas do kolejnej terapii chłoniaka (TTNT), - konieczność zastosowania kolejnej terapii chłoniaka, - czas do kolejnej chemioterapii (TTNCT), - konieczność zastosowania kolejnej chemioterapii, - całkowita odpowiedź na leczenie (CR), - całkowita odpowiedź na leczenie niepotwierdzona (CRu), - 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.	-	Brak uwag
Typ badań	Badania wtórne: przeglądy systematyczne (spełniające kryteria systematyczności opisane przez Cook 1997) i raporty HTA spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z Rozp. MZ z dnia 2.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i	Niewłaściwa metodyka doniesienia naukowego (list, komentarz, przegląd niesystematyczny, abstrakt konferencyjny itp.), opisy przypadków tzw. <i>case series</i> .	

¹ Niezgodność w zakresie schematu dawkowania rytuksymabu w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego była najczęstszą przyczyną wykluczenia badań klinicznych z AK wnioskodawcy. Restrykcyjne przyjęcie schematu dawkowania zgodnego z ChPL spowodowało, że w analizie nie uwzględniono badań, które były uwzględniane w odnalezionych w ramach wyszukiwania opracowań wtórnych przeglądach systematycznych.

	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). Badania pierwotne: randomizowane badania kliniczne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).		
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.	

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawcy, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji publikacji, włączono 1 pierwotne **wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte badanie kliniczne z randomizacją** porównujące stosowanie rytuksymabu z obserwacją kliniczną: badanie PRIMA 2010, w którym rytuksymab stosowano w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 2 miesiące (opisane w dwóch publikacjach: Ghesquières 2012 i Salles 2011).² Badanie oceniono na 3 punkty w skali Jadad. Uczestniczyli w nim pacjenci dorośli z chłoniakiem grudkowym w stopniu 1, 2 lub 3a, który został zdiagnozowany na podstawie biopsji węzłów chłonnych, wykonanej nie wcześniej niż 4 miesiące przed rozpoczęciem badania. Przed randomizacją 1217 osób zakwalifikowano do leczenia indukcyjnego (6-8 cykli leczenia) schematami: R-CHOP (rytuksymab + cyklofosamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon), R-CVP (rytuksymab + cyklofosamid + winkrystyna + prednizon) lub R-FCM (rytuksymab + fludarabina + cyklofosamid + mitoksantron). Po trwającym 24 tygodnie leczeniu indukcyjnym 1018 osób losowo przypisano do dwóch grup: grupy otrzymującej leczenie podtrzymujące rytuksymabem przez 96 tygodni (12 dawek, co 8 tygodni) lub do grupy, w której dokonywano obserwacji pacjentów przez 2 lata. Mediana okresu obserwacji wyniosła 36 miesięcy. Do drugiej fazy badania włączano pacjentów, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie indukcyjne. Wykluczano natomiast osoby z poważnymi zaburzeniami stanu zdrowia lub u których wystąpiły działania niepożądane związane z terapią indukcyjną, które mogłyby negatywnie wpłynąć na zdolność pacjenta do udziału w badaniu. Wykluczono również pacjentów, którzy nie ukończyli minimum 4-6 cykli terapii indukcyjnej.

Charakterystykę badania PRIMA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	
PRIMA (Ghesquières 2012, Salles 2011) <u>Źródło finansowania:</u> Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA), F Hoffmann-La Roche	Typ badania: badanie kliniczne III fazy, RCT Opis metody randomizacji: Metoda komputerowa Zaślepienie: open-label Hipoteza badawcza: superiority Analiza wyników: Skuteczności ITT,	Faza terapii indukcyjnej: R-CHOP: N=885 (74%), R-CVP: N=272 (23%), R-FCM: N=45 (4%) Faza terapii podtrzymującej: Rytuksymab (12 infuzji po 375 mg/m ² dożylnie raz na 8 tygodni począwszy 8 tygodni od ostatniej dawki terapii	Kryteria włączenia: Faza terapii indukcyjnej: <ol style="list-style-type: none"> wiek > 18 lat, nieleczony wcześniej niezziarniczy chłoniak grudkowy w 1, 2 lub 3a stopniu klinicznego zaawansowania, chorzy, spełniający ≥1 z kryteriów wysokiego obciążenia chorobą: <ul style="list-style-type: none"> występowanie dużych zmian węzłowych (<i>bulky disease</i>) – co najmniej jedna zmiana przekraczająca 7 cm, występowanie 3 oddzielnych zmian o średnicy ≥3 cm; objawowe powiększenie śledziony, ucisk na organy wewnętrzne spowodowany guzem, wysiękiem opłucnowym lub otrzewnowym, podniesione stężenie LDH lub 2-m kroglobuliny w surowicy, 	

² Niezgodność w zakresie schematu dawkowania rytuksymabu w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego była najczęstszą przyczyną wykluczenia badań klinicznych z AK wnioskodawcy, które jednocześnie były uwzględnione w odnalezionych w ramach wyszukiwania opracowań wtórnych przeglądach systematycznych.

	<p>Bezpieczeństwa mITT</p> <p>Okres obserwacji: 3 lata</p> <p>Okres leczenia podtrzymującego: 2 lata</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Pełny opis utraty chorych; Okres obserwacji nie został ukończony przez: RTX: 21,6% Obserwacja: 33,5%</p> <p>Skala Jadad: 3/5</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Wieloośrodkowe (223 ośrodki); międzynarodowe (25 krajów)</p>	<p>indukcyjnej), N=505</p> <p>Obserwacja: N=513</p>	<p>• objawy typu B,</p> <p>4. stan sprawności w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) nie wyższy niż 2,</p> <p>5. prawidłowe funkcje hematologiczne.</p> <p>Faza terapii podtrzymującej:</p> <p>6. uzyskanie całkowitej, całkowitej niepotwierdzonej lub częściowej odpowiedzi na leczenie indukcyjne w schemacie zawierającym RTX - oceniane po 2-4 tyg. od zakończenia ostatniego cyklu terapii,</p> <p>7. przyjęcie jednej z trzech terapii indukcyjnych stosowanych standardowo w leczeniu indukcyjnym I linii - co najmniej 6 cykli RCVP (cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. w 1. dniu, winkrystyna 1,4 mg/m² [2 mg] i.v. w 1. dniu, prednizon 40 mg/m² doustnie w 1-5 dniu; zalecane 8 cykli 3-tyg.) lub 4 cykle R-CHOP (cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. w 1. dniu, winkrystyna 1,4 mg/m² [2 mg] i.v. w 1. dniu, doksorubicyna 50 mg/m² i.v. w 1. dniu, prednizon 100 mg doustnie w 1-5 dniu; zalecane 6 cykli 3-tyg.) lub 4 cykle R-FCM (fludarabina 25 mg/m² i.v. w 1-3 dniu, cyklofosfamid 200 mg/m² doustnie w 1-3 dniu, mitoksantron 6 mg/m² i.v. w 1. dniu; zalecane 6 cykli 4 tyg.) (każda terapia z podaniem RTX 375 mg/m² w 1. dniu; co najmniej 6-krotne podanie RTX).</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>Faza terapii indukcyjnej:</p> <p>1.chłoniak grudkowy w stopniu klinicznego zaawansowania 3b lub transformujący w DLBCL, 2.zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, 3.oczekiwana długość trwania życia <6 mies., 4.wcześniej przebyta choroba nowotworowa z wyj. prawidłowo leczonego nieczerniakowego raka skóry lub raka <i>in-situ</i> szyjki macicy, 5.nieprawidłowa czynność wątroby i/lub nerek (z wyj. zaburzeń związanych z występowaniem chłoniaka), 6.alergia bądź nadwrażliwość na białka mysie, 7.zakażenie wirusem HIV lub aktywne zakażenie WZW typu B lub C (nie wykonywano obowiązkowo badań na nosicielstwo), 8.przebyta poważna operacja lub stosowanie kortykosteroidów w dawce >20 mg / dobę w okresie 1 mies. przed rozpoczęciem badania,</p> <p>Faza terapii podtrzymującej:</p> <p>9. poważne zaburzenia stanu zdrowia wpływające negatywnie na możliwość uczestnictwa w badaniu lub duża toksyczność związana z terapią indukcyjną, która wykluczałaby możliwość kwalifikacji do badania.</p> <p><u>Liczebność grup (faza podtrzymania):</u> N = 1018 n (rytuksymab) = 505 n (obserwacja) = 513</p>	<p>[Redacted]</p>
--	--	---	---	-------------------

W badaniu PRIMA 2010 przyjęto następujące definicje punktów końcowych:

- całkowite przeżycie – OS (ang. overall survival) - czas od randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek powodu;
- czas przeżycia wolny od progresji choroby – PFS (ang. progression free survival) - okres od randomizacji do wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu, ocena tego punktu końcowego [Redacted]
- przeżycie wolne od zdarzenia – EFS (ang. event-free survival) - okres od randomizacji do wystąpienia progresji choroby, nawrotu, wprowadzenia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- czas do kolejnego leczenia chłoniaka – TTNLT (ang. time to next anti-lymphoma treatment) - czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego podania nowego leczenia przeciwcłoniakowego (chemioterapia, radioterapia, radioimmunoterapia, immunoterapia);

- czas do kolejnej chemioterapii – TTNCT (ang. time to next chemotherapy treatment) - czas od randomizacji do pierwszego udokumentowanego podania chemioterapii lub nowego leku cytotoksycznego;
- całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie pod koniec leczenia podtrzymującego – ORR (ang. overall response rate) - suma odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi całkowitej niepotwierdzonej (CRu) oraz odpowiedzi częściowej (PR): $ORR = CR + CRu + PR$.

Oceny jakości życia dokonano za pomocą kwestionariusza i skali opisanych w tabeli poniżej - *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).

Tabela 20. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy
[źródło: AK wnioskodawcy]

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używane w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Skala FACT-G	Skala 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 poddana walidacji i została oceniona jako przydatny instrument oceny jakości życia u pacjentów z chłoniakiem niezaiarnicznym.	Wg publikacji Yost 2013 skala FACT-G jest prawidłowym wyborem przy ocenie jakości życia u pacjentów z chłoniakami niezaiarnicznymi. Natomiast wg publikacji Hlubocky 2013 oraz Georgakopoulos 2013 sugerowaną skalą w przypadku chorych na NHL jest skala FACT-Lym (<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Lymphoma</i>) – zawiera ona wszystkie pytania ze skali FACT-G oraz dodatkowe pytania ukierunkowane na pacjentów z chłoniakami.
Kwestionariusz QLQ-C30	Kwestionariusz QLQ-C30 został skonstruowany przez Grupę Badawczą Jakości Życia powstałą przy Europejskiej Organizacji Badania i Leczenia Raka (EORTC - <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>). Jest to standardowy kwestionariusz służący do pomiaru jakości życia pacjentów leczonych z powodu choroby nowotworowej. 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 – „doskonałe”. Wyższa wartość uzyskana na skali oznacza większe nasilenie badanej cechy.	Wg publikacji Georgakopoulos 2013 kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jest prawidłowym narzędziem do pomiaru jakości życia chorych na chłoniaki niezaiarnicze.

Źródło: AK wnioskodawcy

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do podstawowej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej substancji we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano jedną wieloośrodkową, randomizowaną próbę kliniczną przeprowadzoną w schemacie **grup równoległych** (badanie PRIMA 2010 porównujące rytuksymab z obserwacją kliniczną). Badanie to oceniało skuteczność porównywanych terapii w leczeniu podtrzymującym chorych na niezaiarnicze chłoniaki grudkowe, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną I linii.

W badaniu PRIMA (Ghesquières 2012, Salles 2011), porównującym RTX z obserwacją kliniczną zastosowano poprawne metody randomizacji (centralna randomizacja blokowa, grupy w stosunku 1:1 ze

stratyfikacją) oraz podano informację o zaślepieniu (badanie niezaślepienie/otwarte). Badanie uzyskało 3 punkty w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia. Za błędy metodologiczne uznano brak procesu zaślepienia pacjentów w grupach, co może w nieznacznym sposób wpłynąć na przeszacowanie wyników. Testowano hipotezę badawczą typu **superiority**. W publikacji Salles 2011 raportowano odsetki pacjentów utraconych z badania.

Kryteria włączenia do badania obejmowały wcześniej nieleczonych pacjentów z niezłośliwym chłoniakiem grudkowym w 1, 2 lub 3a stopniu klinicznego zaawansowania. Wiek pacjentów określono na co najmniej 18 lat [średnia wieku pacjentów w badaniu wyniosła 56 lat (zakres 22-87)]. Dodatkowym kryterium włączenia było: spełnienie więcej niż 1 kryterium wysokiego obciążenia chorobą, stan sprawności w skali ECOG nie wyższy niż 2 oraz prawidłowe funkcje hematologiczne.

Wiarygodność wewnętrzna:

Alokacja pacjentów do grup w przedstawionym badaniu przeprowadzona została na podstawie randomizacji (randomizacja centralna w stosunku 1:1); badanie było niezaślepienie. Hipoteza badawcza w badaniu jest hipotezą typu **superiority**. Badanie przeprowadzono w schemacie grup równoległych. W badaniu PRIMA zastosowano analizy typu ITT (analiza wyników skuteczności) oraz mITT (analiza wyników bezpieczeństwa). Opisano liczebność grup (RTX=501, obserwacja=508) oraz przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badania, z podziałem na poszczególne grupy.

Ocenę jakości uwzględnionych badań przeprowadzono w skali Jadad, a także wg hierarchii dowodów naukowych zgodnej z EBM i wg oceny trójklasowej (A-B-C).

Wiarygodność zewnętrzna:

Wśród badań włączonych do analizy głównej brak jest badań przeprowadzonych w polskiej populacji.

Badanie PRIMA porównujące rytuksymab z obserwacją kliniczną zostało przeprowadzone w ośrodkach w Argentynie, Australii, Belgii, Brazylii, Kolumbii, Danii, Francji, Holandii, Nowej Zelandii, Peru, Hiszpanii i Tajlandii. W badaniu nie podano informacji odnośnie rozkładu procentowego populacji.

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- Brak badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną rytuksymabu z aktualną praktyką kliniczną, jaką jest obserwacja, ukierunkowanych na wykazanie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego. W analizie uwzględniono jedno badanie kliniczne, które było zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości rytuksymabu nad obserwacją w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby;
- Do badania PRIMA włączono pacjentów ze wstępną diagnozą – niezłośliwy chłoniak grudkowy. Diagnoza ta została potwierdzona u większości pacjentów, jednak 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). Natomiast u 6% chorych uczestniczących w badaniu nie udało się potwierdzić typu chłoniaka (chłoniak niesklasyfikowany lub brak możliwości oceny z przyczyn technicznych).

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- Badanie PRIMA ma krótki okres obserwacji - mediana okresu obserwacji wynosiła jedynie 36 miesięcy. Ani jeden pacjent nie był obserwowany dłużej niż 4 lata. Taki okres obserwacji jest za krótki, aby ocenić przeżycie chorych. Należy podkreślić, że w odniesieniu do przeżycia całkowitego wnioskowanie o skuteczności rytuksymabu powinno być bardzo ostrożne ze względu na nawrotowy charakter chłoniaków grudkowych, a zatem konieczność wdrażania kolejnych linii leczenia;
- Niezaślepienie charakter badania, w sytuacji gdy komparatorem jest obserwacja a badaną interwencją lek w postaci wlewu dożylnego, którego podanie wymaga hospitalizacji pacjenta, w szczególności sposób zwiększa ryzyko wypaczenia wyników;
- W publikacjach referencyjnych dla części punktów końcowych nie podano precyzyjnej definicji;
- Tylko jeden punkt końcowy: PFS (czas przeżycia wolny od progresji) oceniany był przez niezależny komitet (IRC), pozostałe punkty końcowe oceniane były wyłącznie przez badaczy, co mogło mieć wpływ na wyniki badania;
- W analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza jakościowa wyników w AK wnioskodawcy była przejrzysta i kompletna. W ramach analizy odnaleziono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy, dlatego przeprowadzenie kumulacji ilościowej wyników (metaanaliza) było niemożliwe. Wyniki włączonego do analizy badania prezentowano w postaci opisowej oraz tabelarycznej. W odniesieniu do wyników badania RCT dla punktów końcowych dychotomicznych obliczono parametry względne: RR (*Relative Risk* – ryzyko względne dla negatywnych punktów końcowych)/RB (*Relative Benefit* – korzyść względna dla pozytywnych punktów końcowych) i parametry bezwzględne: RD (*Risk Difference* – 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 w odniesieniu do danego punktu końcowego zestawiono również w formie tabelarycznej. Przedstawiono także wartości hazardu względnego (HR, *Hazard Ratio*) 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.

Wyniki badań wnioskodawca prezentował w swoich analizach za publikacjami pierwotnymi. Dane dotyczące skuteczności odnoszą się wyłącznie dla dawki rytuksymabu zgodnej z ChPL, czyli 375 mg/m² dożylnie co 8 tygodni, począwszy od 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki terapii indukcyjnej, natomiast w ramach analizy bezpieczeństwa analizowano wszystkie raportowane w badaniach zdarzenia niepożądane, niezależnie od dawki leku przyjmowanej przez pacjentów oraz schematu podania. Takie postępowanie zdaniem analityków Agencji należy uznać za prawidłowe z zastrzeżeniem, że w analizie bezpieczeństwa należy zachować ostrożność w interpretacji danych dla dawek innych niż wyżej wymieniona.

Wszystkie obliczenia oraz wykresy wykonano za pomocą narzędzi statystycznych w postaci MS Excel 2007 oraz programu StatsDirect (wersja 2.7.9).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Badanie kliniczne PRIMA bezpośrednio porównujące rytuksymab z obserwacją kliniczną

Wnioskodawca w swoich analizach prezentował dane zaczerpnięte z publikacji Ghesquières 2012 oraz Salles 2011 i analitycy Agencji nie stwierdzili znaczących błędów w odniesieniu do ich ekstrakcji.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności klinicznej terapii podtrzymującej rytuksymabem (RTX) w porównaniu z obserwacją kliniczną (Obs) w leczeniu niezłośliwego chłoniaka grudkowego u pacjentów, w których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności w badaniu PRIMA (mediana okresu obserwacji – 36 miesięcy)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W badaniu PRIMA w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 36 miesięcy, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z grup. [REDACTED]

Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu było mniejsze w grupie pacjentów leczonych rytuksymabem i stanowiło 87% tego prawdopodobieństwa w grupie obserwacji. Hazard względny wyniósł 0,87 (95% CI: 0,51; 1,47). Wynik nie był istotny statystycznie.

Prawdopodobieństwo progresji choroby oraz prawdopodobieństwo zdarzenia (progresji choroby, nawrotu, wprowadzenia nowego leczenia przeciwcłoniakowego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) było znamienne mniejsze w grupie z rytuksymabem i stanowiło odpowiednio 55% i 59% tego prawdopodobieństwa w grupie obserwacji. Wartości hazardów względnych wyniosły odpowiednio: **HR=0,55 (95% CI: 0,44; 0,68)** dla progresji choroby oraz **HR=0,59 (95% CI: 0,48; 0,72)** dla wystąpienia zdarzenia. Wyniki były istotne statystycznie.

Stwierdzono też istotne statystycznie zmniejszenie (o 40%) ryzyka konieczności zastosowania kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi (**HR=0,60 [0,47; 0,76]**) oraz o 38% ryzyka konieczności zastosowania kolejnej chemioterapii (**HR=0,62 [0,47; 0,81]**). Również progresja choroby występowała znamienne statystycznie rzadziej w grupie rytuksymabu w porównaniu z obserwacją ([REDACTED]).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie jakości życia (dokonywanej za pomocą dwóch kwestionariuszy - FACT-G oraz EORTC QLQ-C30. (Tabela 22)

Tabela 22. 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

Średnia wyników w grupach terapii podtrzymującej oraz obserwacji wynosiła odpowiednio:

- dla skali FACT-G: 86,6 [85,0; 88,3] oraz 87,2 [85,3; 89,1] (p=0,68)
- dla skali EORTC QLQ-C30: 75,5 [72,8; 78,2] oraz 75,2 [72,0; 78,4] (p=0,89). [Salles 2012]

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z ChPL produktu leczniczego MabThera:

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 zalicza się reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wielogniskową (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*).

Występowanie zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) oraz rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$). Działanie niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań porejestracyjnych, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”.

Polekowe działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub porejestracyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem leczniczym MabThera [źródło: MabThera ChPL]:

Zakażenie i zarażenia pasożytnicze: **bardzo często:** zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli; **często:** posocznica, zapalenie płuc, infekcje z gorączką, półpasiec, zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B; **rzadko:** poważne infekcje wirusowe, zakażenia wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*; **bardzo rzadko:** PML.

Zaburzenie krwi i układu chłonnego: **bardzo często:** neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia; **często:** niedokrwistość, niedokrwistość plastyczna, granulocytopenia; **niezbyt często:** zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia; **bardzo rzadko:** przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy; **częstość nieznana:** późna neutropenia.

Zaburzenia układu immunologicznego: **bardzo często:** działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczynioworuchowy; **często:** nadwrażliwość; **rzadko:** anafilaksja; **bardzo rzadko:** zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin, choroba posurowicza; **częstość nieznana:** związana z wlewem ostra odwracalna małopłytkowość.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: **często:** hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia.

Zaburzenia psychiczne: **niezbyt często:** depresja, nerwowość.

Zaburzenia układu nerwowego: **często:** parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój; **niezbyt często:** zaburzenia smaku; **bardzo rzadko:** neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzowego; **częstość nieznana:** neuropatia nerwów czaszkowych, utrata innych zmysłów.

Zaburzenia oka: **często:** zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek; **bardzo rzadko:** ciężka utrata widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika: **często:** szumy uszne, ból ucha; **częstość nieznana:** utrata słuchu.

Zaburzenia serca: **często:** zawał serca, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia sercowe; **niezbyt często:** niewydolność lewokomorowa, częstoskurcz nadkomorowy, częstoskurcz komorowy, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia; **rzadko:** ciężkie zdarzenia sercowe; **bardzo rzadko:** niewydolność serca.

Zaburzenia naczyniowe: **często:** nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie; **bardzo rzadko:** zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytoklastyczne zapalenie naczyń.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: **często:** skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa; **niezbyt często:** astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja; **rzadko:** śródmiąższowa choroba płuc; **bardzo rzadko:** niewydolność oddechowa; **częstość nieznana:** nacieki płucne.

Zaburzenie żołądka i jelit: **bardzo często:** nudności; **często:** wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła; **niezbyt często:** powiększenie obwodu brzucha; **bardzo rzadko:** perforacja żołądka lub jelit.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: **bardzo często:** świąd, wysypka, łysienie; **często:** pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry; **bardzo rzadko:** poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella).

Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej: **często:** wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: **bardzo rzadko:** niewydolność nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: **bardzo często:** gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy; **często:** ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa; **niezbyt często:** ból w miejscu wkłucia.

Badania diagnostyczne: **bardzo często:** obniżony poziom IgG.

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań RCT rytuksymab vs obserwacja kliniczna:

W badaniu PRIMA ocenianą interwencją 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).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych dla produktu MabThera w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem [źródło: Salles 2011]

Punkt końcowy	Rytuksymab (n=501)			Obserwacja (n=508)		
	infekcje w 3 lub 4 stopniu nasilenia objawów	skutkujące przerwaniem terapii	AEs ogółem, niezależnie od stopnia ciężkości	infekcje w 3 lub 4 stopniu nasilenia objawów	skutkujące przerwaniem terapii	AEs ogółem, niezależnie od stopnia ciężkości
wszystkie AEs	121 (24%)	19 (4%)	281 (56%)	84 (17%)	8 (2%)	189 (37%)
nowotwory	20 (4%)	5 (1%)		17 (3%)	6 (1%)	
neutropenia	18 (4%)	0		5 (1%)	0	
gorączka neutropeniczna	1 (<1%)	1 (<1%)		2 (<1%)	0	
infekcje	22 (4%)	4 (1%)		5 (1%)	0	
choroby ośrodkowego układu nerwowego	10 (2%)	0		13 (3%)	0	
zaburzenia pracy serca	11 (2%)	1 (<1%)		5 (1%)	0	

Zdarzenia niepożądane ogółem niezależnie od stopnia ciężkości wystąpiły u 56,1% pacjentów z grupy rytuksymabu oraz u 37,2% pacjentów z grupy obserwacji, zaś zdarzenia 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 zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia objawów (██████████, $p<0,0001$), jak również zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia objawów (██████████, $p=0,0026$). W grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy obserwacji odnotowano również istotnie statystycznie wyższe ryzyko infekcji w stopniu 2-4 (██████████, $p<0,0001$). Spośród pozostałych zdarzeń 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 (██████████, $p=bd$). [AK wnioskodawcy] W przypadku nowotworów, zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, gorączki neutropenicznej oraz zaburzeń pracy serca nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. [Salles 2011]

Najczęstszymi infekcjami w obydwu grupach były:

1. zapalenie oskrzeli (RTX = 54, Obs = 28),
2. zakażenia górnych dróg oddechowych (RTX = 28, Obs = 11),
3. zapalenie zatok (RTX = 21, Obs = 8),
4. zakażenia dróg moczowych (RTX = 14, Obs = 9),
5. zapalenia nosogardła (RTX = 11, Obs = 14),
6. zakażenia wirusem opryszczki (RTX = 19, Obs = 12).

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 (██████████). ██████████, co oznacza, iż stosując ██████████ pacjentów rytuksymab zamiast obserwacji, dodatkowo jeden z nich może zostać utracony z badania z powodu wystąpienia toksyczności. Z kolei z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych konieczne było przerwanie terapii u ██████████ 501 pacjentów w grupie rytuksymabu oraz ██████████ 508 pacjentów w grupie obserwacji. Zaobserwowane pomiędzy grupami różnice w odniesieniu do tego punktu końcowego były również istotne statystycznie na korzyść grupy

kontrolnej (), co oznacza, iż stosując pacjentów rytuksymab zamiast obserwacji, dodatkowo u jednego z nich może wystąpić konieczność przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych. (Tabela 25)

Tabela 24. Utrata pacjentów z badania lub przerwanie terapii z powodu toksyczności dla porównania rytuksymab vs obserwacja [źródło: AK wnioskodawcy]

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				wysoki
Przerwanie terapii z powodu AE		19/501	3,8	8/508	1,6				wysoki

W badaniu PRIMA zaprezentowano także wyniki dotyczące poziomu stężeń immunoglobulin IgA, IgG i IgM po 1 roku oraz po 2 latach fazy leczenia podtrzymującego lub obserwacji. (Tabela 26) Punkt końcowy oceniano tylko w jednym z krajów uczestniczących w badaniu.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu PRIMA - poziom immunoglobulin dla porównania rytuksymab vs obserwacja [źródło: Salles 2011, AK wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	RTX		Obs		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

Stwierdzono istotnie statystycznie niższe poziomy przeciwciał IgA () oraz IgG () w grupie otrzymującej rytuksymab w porównaniu do grupy nieleczonej po 2 latach terapii. W przypadku poziomu przeciwciał IgM nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych okresów.

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie opracowań wtórnych (rytuksymab vs obserwacja kliniczna):

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. 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.

Rytuksymab jest ogólnie dobrze tolerowany. Nie raportowano żadnych nowych czy nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych ponad te, które występują przy terapii rytuksymabem podawanym w ramach terapii indukcyjnej. Przedłużone stosowanie rytuksymabu nie prowadzi do kumulacji zdarzeń niepożądanych, a nawet donosi się o zmniejszeniu ryzyka zdarzeń niepożądanych towarzyszących podaniu leku wraz z każdą następną infuzją rytuksymabu. [Croxtall 2011] 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. [ChPL MabThera] W terapii podtrzymującej rytuksymabem w porównaniu do obserwacji wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka infekcji oraz neutropenii.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dane wnioskodawcy

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

Z uwagi na fakt, iż oceniana interwencja terapeutyczna – rytuksymab (MabThera) - jest stosowana w praktyce klinicznej od wielu lat i jest finansowana ze środków publicznych w Polsce m.in. w leczeniu chorych z chłoniakiem niezłośliwym 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., 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 (URPLWBiPB),
- Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency - EMA*) oraz
- Agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (*Food and Drug Administration - FDA*).

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

Informacje z ChPL produktu leczniczego MabThera:

Przeciwwskazaniami do stosowania rytuksymabu w leczeniu chorych na chłoniaki niezłośliwe są: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na białka mysie; czynne, ciężkie zakażenia; pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności oraz ciąża lub karmienie piersią.

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

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

Informacje ze strony EMA

Wszystkie informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera zostały zawarte w kolejnych aktualizacjach do ChPL. EMA zakończyła 19.11.2013 r. ocenę informacji przekazanych przez firmę Roche w ramach pharmacovigilance i nie stwierdziła żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa ani nowych rekomendacji zastosowań ocenianych leków.

Informacje ze strony URPLWBiPB oraz strony FDA

Wszystkie informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera zostały zawarte w kolejnych aktualizacjach do ChPL. W rozdziale 3.3.3 przedstawiono aktualne informacje dotyczące bezpieczeństwa rytuksymabu.

W toku kontrolnego wyszukiwania aktualizującego przeprowadzonego przez Agencję (komunikaty opublikowane po dacie złożenia wniosku) odnaleziono na stronach FDA (25.09.2013 r.) oraz URPLWBiPB (08.11.2013 r.) po jednym nowym komunikacie zalecającym wykonywanie badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie RCT średniej jakości (3 pkt. w skali Jadad), porównujące bezpośrednio efektywność kliniczną rytuksymabu w terapii podtrzymującej z obserwacją kliniczną (brakiem aktywnego leczenia) – badanie PRIMA. Do fazy podtrzymującej badania zostali włączeni chorzy na niezłośliwego chłoniaka grudekowego, u których otrzymano odpowiedź na leczenie indukcyjnej pierwszej linii (schematy R-CHOP, R-CVP lub R-FCM). W badaniu ostatecznie wzięło udział 505 osób w grupie terapii podtrzymującej rytuksymabem oraz 513 osób poddanych obserwacji.

Schemat leczenia z zastosowaniem terapii podtrzymującej rytuksymabem (w dawce 375 mg na m² powierzchni ciała co 2 miesiące) po otrzymaniu odpowiedzi na pierwszą linię terapii indukcyjnej jest stosowany powszechnie zarówno w europejskiej jak i amerykańskiej praktyce klinicznej i jest zalecany przez polskich ekspertów klinicznych.

Skuteczność kliniczna

W badaniu PRIMA zaobserwowano m. in.:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (██████████, p = 0,60);
- istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby (██████████ p <0,0001) w grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy obserwacji;
- istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia (progresji choroby, nawrotu choroby, zgonu niezależnie od przyczyny lub potrzeby kolejnej terapii niezależnie od powodów) (██████████ p <0,05) w grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy obserwacji;
- istotnie statystycznie zmniejszenie (o 40%) ryzyka konieczności zastosowania kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi (██████████ p <0,0001) w grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy obserwacji;
- istotnie statystycznie zmniejszenie (o 38%) ryzyka konieczności zastosowania kolejnej chemioterapii (██████████ p = 0,0004) w grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy obserwacji.

Bezpieczeństwo

Oceny bezpieczeństwa terapii podtrzymującej rytuksymabem w porównaniu do obserwacji dokonano w oparciu o niezaślepienie RCT PRIMA (Salles 2011, Ghesquieres 2012) w grupie chorych zrandomizowanych, którzy otrzymali 12 dawek RTX 375 mg/m² dożylnie co 8 tygodni, począwszy od 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki terapii indukcyjnej (populacja *mITT*) oraz na podstawie danych z badań klinicznych z 5 opracowań wtórnych (Aksoy 2009, Arcaini 2011, Croxtall 2011, Keating 2010 oraz Vidal 2009).

W badaniu PRIMA u chorych z grupy przyjmującej rytuksymab w porównaniu do grupy obserwacji zaobserwowano statystycznie częstsze występowanie powikłań infekcyjnych (głównie bakteryjnych i wirusowych), które występowały u ok. 30-55 % pacjentów. Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi zdarzeniami leku u pacjentów otrzymujących produkt MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów (77%) 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. Rzadkimi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi leku MabThera są: reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML).

W badaniu PRIMA zdarzenia niepożądane ogółem niezależnie od stopnia ciężkości wystąpiły u 56,1% pacjentów z grupy rytuksymabu oraz u 37,2% pacjentów z grupy obserwacji, zaś zdarzenia 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 zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia objawów (██████████ p<0,0001), jak również zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia objawów (██████████ p=0,0026). W grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy obserwacji odnotowano również istotnie statystycznie wyższe ryzyko infekcji w stopniu 2-4 (██████████ p<0,0001). Jednak nie raportowano nowych czy nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych ponad te, które występują przy terapii rytuksymabem podawanym w ramach terapii indukcyjnej. Spośród pozostałych zdarzeń 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 (██████████). W przypadku nowotworów, zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, gorączki neutropenicznej oraz zaburzeń pracy serca nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Zdarzeniami niepożądanymi z zakresu infekcji występującymi najczęściej w grupie przyjmującej rytuksymab były: zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych

dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenia dróg moczowych, zapalenia nosogardła oraz zakażenia wirusem opryszczki. [AK wnioskodawcy]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, autorzy AW przeszukali bazy Medline (via PubMed), Embase, The Cochrane Library oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Nie przeszukano innych potencjalnych źródeł danych, takich jak rejestr analiz ekonomicznych CEAR (Cost-Effectiveness Analysis Registry), bazy ISPOR (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research) oraz NIHR (National Institute for Health and Research), a także portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

W strategii użyto co do zasady prawidłowych słów kluczowych oraz operatorów Boole'a. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniach 21-22 maja 2013 r. w bazach Medline, Embase i The Cochrane Library oraz 23 maja 2013 r. w bazie CRD. Dodatkowo aktualizację wyników wyszukiwania przeprowadzono 22 lipca 2013 r.

Spośród 852 uzyskanych rekordów 6 pozycji włączono do dalszej analizy po dokonaniu selekcji na podstawie tytułów i abstraktów. W wyniku analizy pełnotekstowej ostatecznie do analizy włączono 2 opracowania (tabela poniżej) dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) stosowanego u dorosłych pacjentów w leczeniu podtrzymującym chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii w porównaniu z obserwacją kliniczną.

Tabela 26. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Greenhalgh 2010 Źródła finansowania: NICE	Wielka Brytania	RTX w terapii podtrzymującej vs obserwacja	Analiza kosztów- użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: 25-letni (do zgonu pacjenta) Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	ICUR: £15 978/QALY W analizie wrażliwości uzyskano wartości ICUR w zakresie: £8 966 – £21 151/QALY, co wskazuje na względną stabilność wyników. Ponieważ analizę oparto na niepewnych danych klinicznych niemożliwe jest przeprowadzenie jednoznacznego wnioskowania.
Hornberger 2012 Źródła finansowania: Genentech, Inc.	Stany Zjednoczone	RTX w terapii podtrzymującej vs obserwacja	Analiza kosztów- użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: dożywni Dyskontowanie: 3% dla kosztów i efektów zdrowotnych	ICUR: \$34 842/QALY W analizie wrażliwości uzyskano wartości ICUR w zakresie: od 24 do 62 tys. USD/QALY. Terapia podtrzymująca rytuksymabem u pacjentów po pierwszej linii R-chemioterapii, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia jest kosztowo-użyteczna w porównaniu z obserwacją.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Zadeklarowanym przez wnioskodawcę celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) stosowanego u dorosłych w leczeniu podtrzymującym chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii w porównaniu z obserwacją.

Populacja, interwencja i komparatory zostały zatem zdefiniowane jak w analizie efektywności klinicznej.

Tabela 27. Zestawienie założeń przyjętych przez autorów AE wnioskodawcy

Populacja	Pacjenci dorośli chorzy na niezłośliwe chłoniaki grudekowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii
Interwencja	MabThera (rytuksymab) w dawce 375 mg/m ² pc. podawanej we wlewie dożylnym raz na dwa miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalnie okres dwóch lat, tj. zgodnie z zaleceniami ChPL odnośnie pacjentów wcześniej nieleczonych na niezłośliwe chłoniaki grudekowe
Komparator	Obserwacja kliniczna – [redacted]
Miara efektów zdrowotnych	QALY, LYG
Użyteczność stanów zdrowia	Dane zebrane w badaniu PRIMA odnośnie jakości życia chorych dotyczą jedynie 3-letniego okresu obserwacji i wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do poziomu jakości życia. Brak jest danych o użyteczności stanów zdrowia w populacji polskiej. W związku z tym wartości użyteczności zaczerpnięto z publikacji Pettengell 2008 oraz Wild 2006 zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia, które są najczęściej wykorzystywane w analizach ekonomicznych dotyczących analizowanego schorzenia. Dane uzyskano dla brytyjskiej populacji z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D.
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności (oraz analiza kosztów-konsekwencji)
Perspektywa	Płatna publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ + pacjent) [redacted]
Horyzont czasowy	Dożywotni
Dyskontowanie	5% - dla kosztów 3,5% - dla efektów zdrowotnych
Uwzględnione kategorie kosztów	<p>W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne zaliczone do kategorii kosztów różniących. Pominięto koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie.</p> <p>Do podstawowych kategorii kosztów zaliczono: koszt leków oraz koszt ich podania (terapia indukcyjna oraz terapia podtrzymująca), koszt leczenia nawrotów choroby, koszt monitorowania stanu zdrowia chorego oraz koszt leczenia działań niepożądanych.</p> <p>Przyjęto że w I linii leczenia indukcyjnego stosowane są schematy leczenia takie jak: [redacted], których udziały w leczeniu określono w oparciu o opinie ekspertów, wyliczając następnie ważony koszt leczenia indukcyjnego I i II linii. Dawki leków oraz długość i liczbę cykli w poszczególnych schematach chemioterapeutycznych przyjęto zgodnie z zaleceniami PUO z 2011 r. oraz opiniami ekspertów. Koszt 2-letniej terapii podtrzymującej rytuksymabem ustalono uwzględniając zalecenia co do sposobu jego podawania określone w CHPL z uwzględnieniem kosztów hospitalizacji związanej z podaniem leku ([redacted] – na podstawie badania ankietowego). Koszt komparatora, tj. obserwacji klinicznej ogranicza się [redacted]. Co do leczenia nawrotów choroby, ustalono, że w ramach leczenia progresji stosowane są schematy: [redacted]. Odsetki chorych przyjmujących poszczególne schematy chemioterapii określono na podstawie opinii eksperckich.</p> <p>Koszty jednostkowe dla poszczególnych świadczeń ustalono w oparciu o 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://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_26082013.pdf) aktualne na dzień złożenia wniosku (aktualne obecnie urzędowe ceny zbytu uwzględnionych leków nie uległy zmianie), odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 5 arbitralnie wybranych hematologów z ośrodków w Warszawie, Brzozowie, Poznaniu, Lublinie i Bydgoszczy.</p>
Instrument podziału ryzyka	[redacted]

Model	<p>W analizie wykorzystano kohortowy model Markowa wykonany w programie MS Excel 2003. Model wykorzystywany był wcześniej za granicą (podlegał m. in. ocenie NICE) i został zaadaptowany do warunków polskich.</p> <p>W modelu uwzględniono 4 stany zdrowia:</p> <ul style="list-style-type: none">• PFS1 (stan bez progresji choroby – 1 linia leczenia) – w tym stanie znajdują się chorzy, którzy uzyskali odpowiedź (całkowitą lub częściową) na I linię terapii indukcyjnej. Chorzy pozostają w tym stanie do momentu wystąpienia progresji choroby, przechodzą wówczas do stanu PFS2 lub stanu Zgon. Prawdopodobieństwa przejścia chorych ze stanu PFS1 do stanu PFS2 lub stanu Zgon określono na podstawie wyników badania PRIMA (czas przeżycia bez progresji choroby - PFS),• PFS2 (stan bez progresji choroby – 2 linia leczenia) – do stanu tego mogą przechodzić pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby po zakończeniu leczenia w I linii i uzyskali odpowiedź na leczenie indukcyjne II linii. Chorzy pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia progresji choroby (PD) lub zgonu. Prawdopodobieństwa przejścia chorych ze stanu PFS2 do stanu PD lub stanu Zgon określono na podstawie wyników badania EORTC 20981 (czas przeżycia bez progresji choroby - PFS oraz czas przeżycia całkowitego - OS),• PD (stan progresji choroby) – do tego stanu przechodzą pacjenci, u których doszło do progresji choroby po II linii leczenia. Chorzy pozostają w tym stanie do zgonu. Prawdopodobieństwo zgonu określono na podstawie wyników badania EORTC 20981,• Zgon – jest to tzw. stan absorbujący. Do tego stanu chory może przejść z każdego innego stanu (poziom umieralności ogólnej ustalono na podstawie tablic trwania życia opublikowanych na stronach GUS za rok 2012), ale nie można z niego wyjść (pacjenci pozostają w tym stanie do końca okresu modelowania). W analizie przyjęto założenie, że stan ten nie generuje żadnych kosztów. <p>Przyjęto 1-miesięczną długość cyklu modelu. Każdemu stanowi przypisano odpowiedni koszt oraz wartość użyteczności.</p> <p>Schemat modelu ekonomicznego przedstawia się na rysunku poniżej.</p>
Analiza wrażliwości	<p>Autorzy AE wnioskodawcy wykonali jednokierunkowe analizy wrażliwości w celu zbadania wpływu parametrów o największej niepewności oszacowania na ostateczny wynik analizy. Badano wpływ modyfikacji takich parametrów jak: wartość użyteczności stanów zdrowia, wielkość powierzchni ciała pacjentów, miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia chorego, koszt podania leku w fazie podtrzymania, koszt jednostkowy leczenia działań niepożądanych w fazie podtrzymującej, liczba cykli dla terapii indukcyjnej, koszt leczenia nawrotów choroby, rodzaj rozkładu dla oceny skuteczności terapii dopasowanego do danych empirycznych dotyczących prawdopodobieństw wystąpienia stanu PFS1, horyzont czasowy analizy, koszt substancji czynnych stosowanych w ramach terapii, wysokość marży hurtowej (analizę podstawową wykonano w 2013 r., a więc dla marży hurtowej w wysokości 6% zamiast obecnie obowiązujących 5% - przyjętych w analizie wrażliwości), roczna stopa dyskontowa.</p> <p>Wykonana została również probabilistyczna analiza wrażliwości, w której modyfikowano koszt podania leku, koszt monitorowania stanu zdrowia chorego, koszt leczenia działań niepożądanych, koszt leczenia w stanie progresji choroby, wartość użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia. Do modelowania odsetków zastosowano rozkład beta, a kosztów trójkątny lub gamma.</p>

Poniższy schemat przedstawia strukturę modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej.

Schemat 1. Struktura modelu ekonomicznego



W tabeli poniżej zebrano natomiast kluczowe parametry modelu wnioskodawcy.

Tabela 28. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło
Horyzont czasowy	Dożywotni [redacted]		Założenie modelu
Średnia powierzchnia ciała chorego	[redacted]		Opinia ekspertów
Wiek rozpoczęcia leczenia	[redacted]		[redacted]
Skuteczność kliniczna			
Oszacowania parametrów funkcji przeżycia chorych otrzymujących rytuksymab w terapii podtrzymującej po I linii leczenia indukcyjnego, modelowanej rozkładem Gomperta dla punktu końcowego PFS	Lambda	[redacted]	Obliczenia na podstawie badania [redacted]
	Gamma	[redacted]	
Oszacowania parametrów funkcji przeżycia chorych poddanych obserwacji po I linii terapii indukcyjnej, modelowanej rozkładem Gomperta dla punktu końcowego PFS	Lambda	[redacted]	
	Gamma	[redacted]	
Koszty [PLN]			

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło
Średni koszt leczenia indukcyjnego I linii			Opinia ekspertów
Koszt 2-letniej terapii podtrzymującej rytuksymabem (wartość zużycia po mg)*			
Koszt miesięcznego monitorowania stanu zdrowia pacjenta w terapii podtrzymującej rytuksymabem			
Koszt miesięcznego monitorowania stanu zdrowia pacjenta w trakcie obserwacji klinicznej			
Średni koszt leczenia indukcyjnego II linii			
Użyteczności stanów zdrowotnych			
	PFS1		
	PFS2		
	PD		
	Zgon		

* Wraz z kosztem podania substancji czynnej w wysokości

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- W analizie ekonomicznej wystąpiła konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych na dłuższy, niż ujęty w badaniu PRIMA, horyzont czasowy. Ekstrapolacja wyników badań klinicznych w dłuższym horyzoncie czasowym niż długość obserwacji w badaniach zawsze obciążona jest jednak pewnym stopniem niepewności. Dodatkowo model oparto na wynikach pojedynczego badania RCT o niewystarczająco długim okresie obserwacji.
- Wykorzystany w analizie kohortowy model umożliwia oszacowanie korzyści zdrowotnych i kosztów wynikających z zastosowania terapii podtrzymującej rytuksymabem tylko w jednej kohorcie pacjentów w danym wieku. Jest to jednak ograniczenie wszystkich analiz ekonomicznych opartych na modelach kohortowych.
- W modelu wykonanym w analizie ekonomicznej przyjęto, że u chorych na chłoniaki grudkowe po zakończeniu leczenia podtrzymującego dochodzić może do nawrotów choroby. Wówczas u tych chorych stosuje się II linię terapii indukcyjnej, a następnie kolejne linie terapii. Na podstawie badania EORTC 20981 określono średni czas do wystąpienia pierwszej progresji choroby.

Dodatkowo ograniczeniem niniejszej analizy ekonomicznej jest to, iż:

- W przypadku wybranych założeń analizy oparto się na opiniach Ekspertów (wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 hematologów i onkologa klinicznego), które mogą nie odzwierciedlać w pełni sytuacji klinicznej w Polsce. Oszacowania eksperckie są generalnie obciążone znacznym stopniem niepewności, szczególnie w sytuacji, gdy ośrodki reprezentowane przez ekspertów nie odzwierciedlają standardów leczenia w skali całego kraju, jednak nie uzyskano dostępu do danych NFZ, które stanowiłyby bardziej wiarygodne i pożądane źródło danych.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/?	W modelowaniu wykorzystano dane z badania PRIMA dla 3-letniego okresu obserwacji, jednakowoż skuteczność i bezpieczeństwo drugiej linii terapii indukcyjnej określono na podstawie badania EORTC 20981. Wynika stąd, że populacja do której odnosi się analiza ekonomiczna na etapie leczenia indukcyjnego I linii oraz terapii podtrzymującej odzwierciedla populację badania PRIMA, tym niemniej od II linii leczenia indukcyjnego odzwierciedla już populację z badania EORTC 20981. Jak wynika z charakterystyki pacjentów uczestniczących w tych badaniach, nie są to populacje ze sobą zbieżne. Badanie EORTC obejmowało pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem niezłazniczym, którzy zostali zrandomizowani do leczenia R-CHOP lub CHOP. Byli to pacjenci wcześniej nieleczeni rytuksymabem. Z kolei w badaniu PRIMA 74% pacjentów było w pierwszej linii leczonych schematem R-CHOP, a 100% przyjmowało schemat chemioterapii obejmującej rytuksymab. Aż 50% pacjentów z badania EORTC 20981 zostało włączonych do badania po upływie więcej niż dwóch lat od postawienia diagnozy.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK/?	Wnioskodawca w analizie klinicznej nie dokonał charakterystyki badania EORTC 20981, ani nie opisał jego wyników, podczas gdy wyniki tego badania determinują skuteczność II linii leczenia w zastosowanym modelu ekonomicznym. Badanie to dotyczy jednak populacji innej niż wnioskowana.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?***	TAK	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzona została walidacja modelu wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy;

- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym aktualnym na dzień złożenia wniosku;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Można stwierdzić, że w powyższym zakresie model został prawidłowo skonstruowany.

Ograniczeniem modelu jest fakt, iż ze względu na ograniczony okres obserwacji badania PRIMA i brak długoterminowych danych konieczna była ekstrapolacja wyników poza okres obserwacji (mediana okresu obserwacji w badaniu PRIMA wynosiła 36 miesięcy, a horyzont czasowy analizy ekonomicznej to [redacted]). Jak pokazuje modelowanie największe koszty przypadające na pacjenta ponoszone są w [redacted]

[redacted] Ocena rozmiarów tej [redacted] korzyści jest dotknięta dość znaczną niepewnością (w ramach ekstrapolacji wyników uznano, że najlepiej dopasowany do empirycznych wyników przeżycia wolnego od progresji choroby jest rozkład Gomperta i ten zastosowano do modelowania funkcji przeżycia, ale oparcie się przy wyborze rozkładu na statystycznych kryteriach informacyjnych AIC oraz BIC może być w tym przypadku mylące ponieważ w analizowanej sytuacji dla pierwszych 2 lat wszystkie testowane przez wnioskodawcę krzywe są w miarę dobrze dopasowane, a różnice pojawiają się w późniejszym okresie. W takim przypadku lepszym kryterium doboru krzywej może być ocena kliniczna odnośnie najbardziej prawdopodobnego przebiegu choroby).³ W rzeczywistej praktyce klinicznej osiągnięcie długofalowych korzyści będzie również uzależnione od wieku pacjentów rozpoczynających leczenie⁴ - w modelu przyjmuje się, że wiek rozpoczęcia leczenia to [redacted] (przyjęcie bardziej zaawansowanego wyjściowego wieku pacjentów skutkowało by wzrostem wartości inkrementalnego współczynnika kosztowej-użyteczności). Osiągnięcie zamierzonych korzyści z leczenia jest zatem uzależnione od struktury wiekowej pacjentów, którzy rzeczywiście otrzymają wnioskowane leczenie – korzyść może być mniejsza niż wymodelowana jeśli w praktyce z leczenia będą korzystać pacjenci starsi, dla których charakterystyczny jest wzrost umieralności z jakiegokolwiek przyczyny, a dodatkowo może ich charakteryzować mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie lub krótszy czas jej trwania.

Ponadto, w modelu skuteczność oraz bezpieczeństwo drugiej linii terapii indukcyjnej określono na podstawie badania EORTC 20981, w którym uczestniczyła populacja pacjentów odmienna od populacji chorych z badania PRIMA. Przede wszystkim byli to pacjenci z nawrotowym lub opornym chłoniakiem niezłazniczym **wcześniej nieleczeni rytuksymabem**. Oznacza to, że w I linii leczenia otrzymali oni suboptymalną terapię nieopartą o rytuksymab. W badaniu PRIMA 100% pacjentów przyjmowało w I linii leczenia schemat chemioterapii obejmującej rytuksymab. Oznacza to, że w modelu ekonomicznym, z braku innych danych, wyniki badania EORTC 20981 zastosowano wobec populacji odmiennej niż rzeczywiście badana co może rodzić zastrzeżenia czy wymodelowany przebieg leczenia stanowi adekwatne odzwierciedlenie rzeczywistości (w szczególności wątpliwe jest, że pacjenci wcześniej lečení i nieleczeni rytuksymabem nie różnią się prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na kolejne linie leczenia z zastosowaniem rytuksymabu).

Dodatkowo, wymodelowany przebieg leczenia jest dość znacznie uproszczony – model zakłada, że w następstwie progresji po fazie podtrzymania/obserwacji wszyscy chorzy trafiają do stanu PFS2 w domyśle po przejściu skutecznego leczenia indukcyjnego II linii, co oznacza chociażby że model nie przewiduje możliwości niepowodzenia II linii leczenia. Ze stanu PFS2 pacjenci przechodzą natomiast do stanu progresji choroby bądź zgonu mimo, że w rzeczywistej praktyce klinicznej możliwe jest stosowanie kolejnych linii leczenia. Odzwierciedlenie bardzo złożonych możliwych ścieżek leczenia jest problemem ogólnym, bardzo często spotykanym w modelach obejmujących dożywotni horyzont czasowy, kiedy w danej jednostce chorobowej możliwe jest występowanie różnych sekwencji leczenia. Model Markowa, charakteryzujący się brakiem uwzględniania historii choroby modelowanych pacjentów, może nie być właściwy dla przedstawienia stanu chorobowego takiego typu. Można też zastanawiać się czy właściwe jest w rozpatrywanym przypadku oparcie modelu na danych dotyczących PFS, podczas gdy na podstawie badania PRIMA dostępne są również dane odnośnie EFS, obejmującego czas do kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi, co pozwalałoby na lepsze uwzględnienie upływu czasu pomiędzy kolejnymi liniami leczenia przeciwcłoniakowego.

Liczne istotne założenia modelu (odnośnie rodzajów i udziałów różnych schematów chemioterapii w poszczególnych liniach leczenia, średniej powierzchni ciała chorego czy ścieżek leczenia działań

³ W analizie wrażliwości zabrakło przy tym scenariusza, w którym korzystny efekt stosowania rytuksymabu utrzymywałby się tylko w okresie obserwacji badania PRIMA (worst case scenario).

⁴ Analiza podgrup w ramach badania PRIMA wykazała, że w zakresie ryzyka progresji choroby młodsi pacjenci (< 60 r.ż.) odnoszą większą korzyść z leczenia niż pacjenci starsi (≥ 60 lat) - hazard względny wyniósł odpowiednio HR=0,49 [95% CI 0,37-0,65] oraz HR=0,67 [95% CI 0,47-0,94].

niepożądanych, w tym proporcji pacjentów leczonych w warunkach hospitalizacji lub ambulatoryjnie, liczby ewentualnych dodatkowych wizyt oraz typów stosowanej farmakoterapii) oparto na ankiecie przeprowadzonej wśród 5 arbitralnie wybranych ekspertów, co zawsze skutkuje niepewnością oszacowań. W analizie nie przedyskutowano też w jaki sposób typ stosowanego schematu terapii, okres i częstotliwość jego stosowania mogą mieć wpływ na czas trwania interwałów pomiędzy nawrotami choroby. Warto też podkreślić, że analiza podstawowa przeprowadzona została z uwzględnieniem liczby zużytych mg rytuksymabu, a nie liczby zużytych ampulek leku.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania rytuksymabu z obserwacją kliniczną

Efekty zdrowotne	Rytuksymab	Obserwacja	Różnica inkrementalna
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	██████████	██████████	██████████
Liczba lat życia (LY)	██████████	██████████	██████████

Tabela 31. Zestawienie kosztów dla porównania rytuksymabu z obserwacją kliniczną

Kategoria kosztów	Rytuksymab	Obserwacja	Różnica inkrementalna
Perspektywa płatnika publicznego			
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia działań niepożądanych	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszt rytuksymabu (I linia)	████████████████████	██████████	████████████████████
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████
Koszt rytuksymabu (II linia)	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszt leczenia działań niepożądanych	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszty łączne	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)			
Koszt w stanie bez progresji choroby z uwzględnieniem kosztów leczenia działań niepożądanych	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszt rytuksymabu (I linia)	████████████████████	██████████	████████████████████
Koszt podania rytuksymabu (I linia)	██████████	██████████	██████████
Koszt rytuksymabu (II linia)	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszt podania rytuksymabu (II linia)	██████████	██████████	██████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (I linia)	████████████████████	████████████████████	████████████████████
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PFS (II linia)	████████████████████	████████████████████	████████████████████

Kategoria kosztów	Rytuksymab	Obserwacja	Różnica inkrementalna
Koszt leczenia działań niepożądanych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt opieki zdrowotnej i monitorowania leczenia w stanie PD	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty łączne	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Rytuksymab vs obserwacja
Różnica wyników zdrowotnych	[redacted]
Perspektywa płatnika publicznego	
Różnica kosztów [PLN]	[redacted]
ICUR [PLN/QALYG]	[redacted]
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)	
Różnica kosztów [PLN]	[redacted]
ICUR [PLN/QALYG]	[redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W dożywotnym horyzoncie czasowym, przy wartości **ICUR** oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym **105 801 PLN**, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego MabThera 100 mg oraz MabThera 500 mg wynosi odpowiednio: [redacted] w przypadku stosowania RTX zamiast obserwacji w perspektywie płatnika publicznego.

Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto opakowania leku to [redacted] w przypadku produktu leczniczego MabThera 100 mg oraz [redacted] dla MabThera 500 mg. Cena progowa jest zatem [redacted] ceny zbytu netto zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz [redacted]

Biorąc pod uwagę aktualnie obowiązujący próg opłacalności w wysokości **111 381 PLN**, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego MabThera ulega dalszemu [redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że największa niepewność wyników wiąże się z [redacted]. Ponadto, zmiana wartości ICUR o [redacted]. Wiąże się to z faktem, [redacted]

W przypadku pozostałych parametrów wartość ICUR wahała się w niewielkim zakresie (poniżej [redacted]). Przy przyjęciu obecnie obowiązującej marży hurtowej w wysokości 5% wartość współczynnika ICUR wynosi [redacted]

Bez względu na rozpatrywany scenariusz wnioskowanie analizy ekonomicznej [redacted]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości sugerują, że prawdopodobieństwo, że terapia rytuksymabem jest kosztowo-użyteczna w porównaniu do obserwacji wynosi [redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Wyniki przeprowadzonych obliczeń własnych w zakresie ceny progowej zbytu netto wnioskowanych produktów leczniczych MabThera przy uwzględnieniu aktualnego proggu opłacalności zaprezentowano w rozdziale 1.5.2 Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) stosowanego u dorosłych w leczeniu podtrzymującym chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne w porównaniu z obserwacją.

Przeprowadzona została analiza kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Wyniki

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

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

Wydatki płatnika (bez względu na przyjętą perspektywę analizy) w kohorcie Rytuksymab ponoszone w grupie Obserwacja ze względu na

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku zastosowania rytuksymabu w miejsce obserwacji PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz PLN z perspektywy wspólnej, a więc jest od aktualnego proggu opłacalności w wysokości 111 381 zł ().

ICUR wynosi PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz PLN z perspektywy wspólnej, a więc

Jak wykazała jednokierunkowa analiza wrażliwości największa niepewność wyników wiąże się . Ponadto, zmiana wartości ICUR o ponad

W przypadku pozostałych parametrów wartość ICUR wahała się w niewielkim zakresie (poniżej Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wyniki analizy podstawowej.

W dożywotnim horyzoncie czasowym, przy wartości **ICUR** oszacowanej w analizie podstawowej i prognozie opłacalności wynoszącym **105 801 PLN**, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego MabThera 100 mg oraz MabThera 500 mg wynosi odpowiednio: [redacted] w przypadku stosowania RTX zamiast obserwacji w perspektywie płatnika publicznego.

Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto opakowania leku to [redacted] w przypadku produktu leczniczego MabThera 100 mg oraz [redacted] dla MabThera 500 mg. Cena progowa jest zatem [redacted] ceny zbytu netto zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz [redacted]

Biorąc pod uwagę aktualnie obowiązujący próg opłacalności w wysokości **111 381 PLN**, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego MabThera ulega dalszemu [redacted].

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3, ponieważ we wnioskowanym wskazaniu brak aktualnie refundowanych produktów leczniczych stanowiących potencjalne komparatory dla leku wnioskowanego.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Zestawienie założeń przyjętych przez autorów BIA wnioskodawcy

<p>Cel analizy według wnioskodawcy</p>	<p>Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne, zgodnie ze wskazaniem do stosowania określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego MabThera – „Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne”</p>
<p>Interwencja</p>	<p>Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy MabThera (rytuksymab), który zgodnie z ChPL może być stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu chłoniaków niezłośliwych, przewlekłej białaczki limfocytowej oraz reumatoidalnego zapalenia stawów.</p> <p>W leczeniu niezłośliwych chłoniaków grudek rytuksymab stosuje się w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> •w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią – <i>wskazanie finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83);</i> •w leczeniu podtrzymującym chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne: <ul style="list-style-type: none"> ➢Chorzy wcześniej nieleczeni na niezłośliwe chłoniaki grudek – wskazanie wnioskowane; ➢Chorzy na niezłośliwe chłoniaki grudek w fazie nawrotu lub oporności na leczenie – <i>(wskazanie finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83);</i> •w monoterapii w leczeniu chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii – <i>wskazanie finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83);</i> •w leczeniu chorych na chłoniaki niezłośliwe rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) – <i>wskazanie finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83);</i> <p>Zalecana oraz przyjęta przez autorów BIA wnioskodawcy dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.</p>
<p>Komparator</p>	<p>Ze względu na brak alternatywnych technologii medycznych stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu jako komparator przyjęta została obserwacja pacjentów.</p>

<p>Populacja</p>	<p>Według autorów BIA wnioskodawcy populację docelową stanowią chorzy na niezłośliwe chłoniaki grudek, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii, u których może być zastosowany rytuksymab.</p> <p>Oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto na danych z raportów Centrum Onkologii (Krajowy Rejestr Nowotworów) oraz na podstawie opinii ekspertów (wyniki badania ankietowego). Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów autorzy BIA wnioskodawcy oszacowali wskaźniki zapadalności na chłoniaki grudek (bazując na danych z lat 1999 – 2010 dokonano estymacji na kolejne lata). Na tej podstawie oszacowano, że w latach [redacted]</p> <p>[redacted] Na podstawie badania ankietowego wśród ekspertów przyjęto, że średnio [redacted] nowozdiagnozowanych pacjentów poddawanych jest leczeniu indukcyjnemu I linii (w tym [redacted] w ramach badań klinicznych – pacjentów tych wykluczono z szacowania wiekości populacji docelowej). Na podstawie badania PRIMA przyjęto, że [redacted] pacjentów leczonych w I linii odpowie na leczenie, a [redacted] z nich zakwalifikuje się do terapii podtrzymującej (na podstawie ankiety wśród ekspertów).</p> <p>Przyjęto, że liczba chorych, którzy mogą być leczeni w terapii podtrzymującej będzie się zwiększać proporcjonalnie do trendu zapadalności. [redacted]</p> <p><u>Komentarz analityka AOTM:</u></p> <p>W ramach szacowania wiekości populacji docelowej pominięto pacjentów, którzy teoretycznie mogli być leczeni w ramach badań klinicznych ([redacted] nowozdiagnozowanych pacjentów). Należy mieć na uwadze, że w przypadku finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych [redacted] może wpłynąć na zwiększenie wiekości populacji docelowej (na podstawie szacunków przeprowadzonych przez autorów BIA wnioskodawcy należy jednak zaznaczyć, że uwzględnienie tych pacjentów może zwiększyć populację docelową o około [redacted] pacjentów w skali roku). Z drugiej strony przyjęto odsetek odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii na podstawie badania PRIMA, w którym leczenie to obejmowało schematy chemioterapii w skojarzeniu w rytuksymabem. [redacted]</p> <p>[redacted] Można zatem domniemywać, że wartość [redacted] może być zawyżona (schematy z rytuksymabem cechuje wyższy odsetek odpowiedzi na leczenie w porównaniu z chemioterapią bez rytuksymabu – patrz raport AOTM-OT-0291), co może skutkować zawyżeniem wielkości populacji docelowej.</p>
<p>Perspektywa</p>	<p>[redacted]</p>
<p>Horyzont czasowy</p>	<p>[redacted]</p>
<p>Scenariusze analizy</p>	<p>Scenariusz aktualny - jest odzwierciedleniem obecnej sytuacji, w której chorzy na chłoniaki grudek, u których uzyskano odpowiedź na I linię leczenia indukcyjnego, nie otrzymują terapii podtrzymującej z zastosowaniem rytuksymabu (mogą być poddani jedynie obserwacji). W scenariuszu tym [redacted]</p> <p>Scenariusz nowy - odzwierciedla sytuację, w której rytuksymab będzie finansowany ze środków publicznych w terapii podtrzymującej po uzyskaniu odpowiedzi na I linię leczenia indukcyjnego. W scenariuszu tym [redacted]</p>
<p>Uwzględnione efekty zdrowotne</p>	<p>Autorzy BIA wnioskodawcy przyjęli założenie, iż prawdopodobieństwo kontynuowania terapii podtrzymującej bądź obserwacji jest równe prawdopodobieństwu przeżycia bez progresji choroby w poszczególnych grupach. Ze względu na to, że rytuksymab zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji choroby w porównaniu do obserwacji, prawdopodobieństwo kontynuowania terapii podtrzymującej w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia leczenia jest wyższe niż prawdopodobieństwo kontynuowania obserwacji. Prawdopodobieństwo konieczności zastosowania II linii leczenia indukcyjnego w kolejnych miesiącach od rozpoczęcia terapii podtrzymującej / obserwacji jest natomiast niższe w grupie rytuksymabu względem grupy obserwacji. W tabeli 35 zebrano wartości przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy.</p> <p><u>Komentarz analityka AOTM</u></p> <p>Należy zwrócić uwagę, że prawdopodobieństwo konieczności leczenia indukcyjnego po terapii podtrzymującej / obserwacji odnosi się do prawdopodobieństwa konieczności zastosowania konkretnie II linii leczenia. [redacted]</p> <p>[redacted] Również prawdopodobieństwo kontynuowania terapii podtrzymującej / obserwacji może się różnić w zależności od linii leczenia indukcyjnego.</p>

Koszty	<p>Uwzględnione w analizie koszty to bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika w związku z leczeniem nieziarniczego chłoniaka grudkowego. Autorzy BIA wnioskodawcy uwzględnili następujące kategorie kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszt leczenia podtrzymującego rytuksymabem po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii – obejmuje koszt leku, koszt jego podania [redacted] oraz koszt diagnostyki; • Koszt obserwacji po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii – monitorowanie stanu zdrowia chorego; • Koszty terapii indukcyjnej II linii; • Koszty leczenia działań niepożądanych – uwzględniono jedynie koszty [redacted]. Uwzględniono jedynie koszty różniące porównywane technologie medyczne (rytuksymab vs obserwacja). <p>W analizie nie uwzględniono kosztów terapii podtrzymującej stosowanej po II linii terapii indukcyjnej, a także kosztów leczenia nawrotów po wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby po II linii terapii indukcyjnej, co jest podejściem konserwatywnym, ponieważ koszty te będą większe w scenariuszu aktualnym. W przyjętym horyzoncie czasowym analizy koszty te będą dotyczyć jednak małego odsetka pacjentów i pojawić mogłyby się dopiero w drugim roku, biorąc pod uwagę m.in. czas trwania terapii indukcyjnej II linii.</p> <p>W tabeli 36 przedstawiono poszczególne kategorie kosztów uwzględnione przez autorów BIA wnioskodawcy.</p> <p>Wszystkie koszty uwzględnione w BIA wnioskodawcy są tożsame z kosztami uwzględnionymi w AE wnioskodawcy (nieznaczne różnice w kosztach mogą wynikać z przyjęcia w AE marży hurtowej na poziomie 6%, natomiast w BIA 5%, oraz faktu dyskontowania kosztów w analizie ekonomicznej).</p>
Kategoria odpłatności i grupa limitowa	<p>[redacted] Cena za 1 mg substancji czynnej jest równa dla obu prezentacji leku, więc limit finansowania dla obu wnioskowanych prezentacji leku MabThera będzie odpowiadał ich cenie hurtowej.</p> <p>Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają kategorię dostępności refundacyjnej [redacted]</p>
[redacted]	[redacted]

Tabela 34. Prawdopodobieństwo kontynuowania leczenia podtrzymującego oraz konieczności zastosowania II linii leczenia

Kolejny miesiąc od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego / obserwacji	Rytuksymab		Obserwacja	
	Prawdopodobieństwo kontynuowania terapii podtrzymującej	Prawdopodobieństwo rozpoczęcia II linii terapii indukcyjnej	Prawdopodobieństwo kontynuowania obserwacji	Prawdopodobieństwo rozpoczęcia II linii terapii indukcyjnej
0	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
14	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
15	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
16	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
17	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kolejny miesiąc od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego / obserwacji	Rytuksymab		Obserwacja	
	Prawdopodobieństwo kontynuowania terapii podtrzymującej	Prawdopodobieństwo rozpoczęcia II linii terapii indukcyjnej	Prawdopodobieństwo kontynuowania obserwacji	Prawdopodobieństwo rozpoczęcia II linii terapii indukcyjnej
18				
19				
20				
21				
22				
23				

Tabela 35. Koszty uwzględnione przez autorów BIA wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Wartość [PLN]
Koszt rytuksymabu (2-letni)	
Koszt podania leku (2-letni)	
Koszt diagnostyki (2-letni)	
Miesięczny koszt leczenia podtrzymującego	
Miesięczny koszt obserwacji po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie	
Średni koszt terapii indukcyjnej II linii	
Miesięczny koszt leczenia działań niepożądanych - obserwacja	
Miesięczny koszt leczenia działań niepożądanych - rytuksymab	

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń wykonanej analizy wpływu na budżet.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	██████████*
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	██████████ ██████████ ██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	██████████ ██████████ ██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	██████████ ██████████ ██████████

* - oszacowanie uwzględnia wszystkie wskazania rejestracyjne.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategorie kosztowe	Horyzont czasowy				
	II połowa 2014 r.	2015 r.	I połowa 2016 r.	1 rok	2 rok
Liczba pacjentów rozpoczynająca obserwację w danym roku	██	██	██	██	██
Populacja, w której obserwacja będzie stosowana	██	██	██	██	██
Koszt postępowania po I linii terapii indukcyjnej – obserwacja [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Refundacja rytuksymabu [PLN] *	██	██	██	██	██
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia II linii terapii indukcyjnej [PLN] *	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████
Wydatki całkowite [PLN] *	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████ ██████████

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategorie kosztowe	Horyzont czasowy				
	II połowa 2014 r.	2015 r.	I połowa 2016 r.	1 rok	2 rok
Liczba pacjentów rozpoczynająca obserwację w danym roku	■	■	■	■	■
Populacja, w której obserwacja będzie stosowana	■	■	■	■	■
Koszt postępowania po I linii terapii indukcyjnej – rytuksymab [PLN] *	■	■	■	■	■
Refundacja rytuksymabu [PLN] *	■	■	■	■	■
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	■	■	■	■	■
Koszt leczenia II linii terapii indukcyjnej [PLN] *	■	■	■	■	■
Wydatki całkowite [PLN] *	■	■	■	■	■

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

Kategorie kosztowe	Horyzont czasowy				
	II połowa 2014 r.	2015 r.	I połowa 2016 r.	1 rok	2 rok
Koszt postępowania po I linii terapii indukcyjnej [PLN] *	■	■	■	■	■
Refundacja rytuksymabu [PLN] *	■	■	■	■	■
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	■	■	■	■	■
Koszt leczenia II linii terapii indukcyjnej [PLN] *	■	■	■	■	■
Wydatki całkowite [PLN] *	■	■	■	■	■

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie **wariantu najbardziej prawdopodobnego**, spowoduje inkrementalny

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

Kategorie kosztowe	Horyzont czasowy				
	II połowa 2014 r.	2015 r.	I połowa 2016 r.	1 rok	2 rok
Scenariusz minimalny					
Koszt postępowania po I linii terapii indukcyjnej [PLN] *	■	■	■	■	■
Refundacja rytuksymabu [PLN] *	■	■	■	■	■
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	■	■	■	■	■
Koszt leczenia II linii terapii indukcyjnej [PLN] *	■	■	■	■	■

Kategorie kosztowe	Horyzont czasowy				
	II połowa 2014 r.	2015 r.	I połowa 2016 r.	1 rok	2 rok
Wydatki całkowite [PLN] *					
Scenariusz maksymalny					
Koszt postępowania po I linii terapii indukcyjnej [PLN] *					
Refundacja rytuksymabu [PLN] *					
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]					
Koszt leczenia II linii terapii indukcyjnej [PLN] *					
Wydatki całkowite [PLN] *					

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie **wariantu minimalnego**, spowoduje inkrementalny

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii.

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy MabThera (rytuksymab), natomiast komparatorem obserwacja. Populację docelową stanowią chorzy na niezłośliwe chłoniaki grudek, u których uzyskano odpowiedź na **leczenie indukcyjne I linii**, u których może być zastosowany rytuksymab. Analizę wykonano z perspektywy

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszt leczenia podtrzymującego rytuksymabem, koszt obserwacji po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie indukcyjne I linii, koszty terapii indukcyjnej II linii, koszty leczenia działań niepożądanych. Rozpatrywano następujące scenariusze:

Scenariusz aktualny - jest odzwierciedleniem obecnej sytuacji, w której chorzy na chłoniaki grudek, u których uzyskano odpowiedź na I linię leczenia indukcyjnego, nie otrzymują terapii podtrzymującej z zastosowaniem rytuksymabu (mogą być poddani jedynie obserwacji). W scenariuszu tym

Scenariusz nowy - odzwierciedla sytuację, w której rytuksymab będzie finansowany ze środków publicznych w terapii podtrzymującej po uzyskaniu odpowiedzi na I linię leczenia indukcyjnego. W scenariuszu tym

Cena za 1 mg substancji czynnej jest równa dla obu prezentacji leku, więc limit finansowania dla obu wnioskowanych prezentacji leku MabThera będzie odpowiadał ich cenie hurtowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają kategorię dostępności refundacyjnej

Wyniki:

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie **wariantu najbardziej prawdopodobnego**, spowoduje inkrementalny **wzrost** wydatków z perspektywy płatnika publicznego o **5 936 115 PLN bez RSS (5 010 351 PLN z RSS)** w pierwszym roku oraz o **15 390 411 PLN bez RSS (12 977 012 PLN z RSS)** w drugim roku analizowanego okresu. Wyniki z perspektywy poszerzonej są tożsame perspektywie płatnika publicznego.

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie **wariantu minimalnego**, spowoduje inkrementalny

. Natomiast na podstawie **wariantu maksymalnego** inkrementalny

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

7.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

W analizie wpływu na budżet, w wariantcie podstawowym, oszacowano, że koszty inkrementalne związane z refundacją rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu z perspektywy NFZ

Poniższa tabela przedstawia rozwiązania zaproponowane przez wnioskodawcę, mające zapewnić uwolnienie środków w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów inkrementalnych oszacowanych w analizie wpływu na budżet.

Tabela 42. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków na 1 rok [PLN]
-------------	---

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków na 1 rok [PLN]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Łącznie	[REDAKTOWANE]

Zgodnie z AR wnioskodawcy: „W pierwszym półroczu 2013 r. NFZ przeznaczył kwotę blisko [REDAKTOWANE] oraz blisko [REDAKTOWANE]. Przewiduje się, iż roczna kwota refundacji w odniesieniu do tych preparatów wynosi odpowiednio [REDAKTOWANE]. W przypadku podjęcia decyzji [REDAKTOWANE] leczniczych z Wykazu leków refundowanych Narodowy Fundusz Zdrowia [REDAKTOWANE] rocznie.” Powyższe wartości obliczono na podstawie komunikatu DGL odnośnie wielkości kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań leków według kodu EAN za okres od stycznia do czerwca 2013 roku (<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5680>). Autorzy AR wnioskodawcy przyjęli założenie, że [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Przyjmując powyższe założenia można stwierdzić, że wprowadzenie proponowanych rozwiązań w horyzoncie czasowym analizy [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] refundowane są w antykoncepcji / zapobieganiu ciąży, natomiast preparaty zawierające [REDAKTOWANE] refundowane są w leczeniu obrzęków i nadciśnienia tętniczego, oraz poza wskazaniami w [REDAKTOWANE]

Według autorów AR wnioskodawcy: „Żadne z proponowanych rozwiązań (...) [REDAKTOWANE]

Komentarz analityka AOTM:

Należy zwrócić uwagę, że rozwiązania zaproponowane przez wnioskodawcę nie są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. W przypadku wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego zapisy odnośnie analizy racjonalizacyjnej mówią (art. 25 pkt. 14 litera c tiret czwarte): „(...) analiza ta powinna zawierać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, **których objęcie refundacją** spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.”. Autorzy AR wnioskodawcy zaproponowali [REDAKTOWANE]

Dodatkowo należy zauważyć, że proponowane rozwiązania spowodują [REDAKTOWANE]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W tabeli poniżej zebrano odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania rytuksymabu w ocenianym wskazaniu.

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHIT), 2009	leczenie chłoniaków o niskim stopniu złośliwości	na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych	Obecnie opublikowane wyniki badań randomizowanych udowodniły, że leczenie podtrzymujące rytuksymabem , u chorych po indukcji chemioterapią i immunochemioterapią przedłuża czas do progresji choroby .
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2013	rozpoznanie i leczenie chłoniaka grudkowego	przegląd literatury naukowej dotyczącej danego problemu zdrowotnego	Na podstawie wyników badania PRIMA wykazano, że zastosowanie leczenia podtrzymującego rytuksymabem w dawce 375 mg/m ² we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata wpływa na wydłużenie PFS i czasu do kolejnego leczenia cytostatycznego u chorych, którzy uzyskali CR lub PR po immunochemioterapii pierwszej linii, w porównaniu z chorymi obserwowanymi.
European Society for Medical Oncology (ESMO), 2010	leczenie chłoniaka grudkowego	na podstawie danych literaturowych oraz praktyki klinicznej	Zalecane jest stosowanie rytuksymabu w dawce 375 mg/m² we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata w leczeniu podtrzymującym w przypadku uzyskania odpowiedzi po pierwszej linii terapii indukcyjnej , oraz w dawce 375 mg/m ² we wlewie dożylnym co 3 miesiące przez 2 lata w leczeniu podtrzymującym w przypadku nawrotu.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2011	leczenie podtrzymujące chłoniaka grudkowego	na podstawie badań klinicznych	NICE rekomenduje stosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem u wcześniej nieleczonych chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne pierwszej linii. Zalecana dawka: 375 mg/m ² we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata.
East Midlands Cancer Network (EMCN), 2011	diagnostyka i leczenie chłoniaka grudkowego	na podstawie badania klinicznego i rekomendacji BCSH	EMCN rekomenduje stosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne pierwszej linii. Zalecana dawka: 375 mg/m ² we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata.
Merseyside and Cheshire Cancer Network (MCCN), 2007	diagnostyka i leczenie chłoniaka grudkowego	na podstawie przeglądu literatury dotyczącej danego problemu zdrowotnego	Skuteczność terapii podtrzymującej rytuksymabem po jednej lub więcej linii terapii indukcyjnej nie jest jeszcze udowodniona. Terapia podtrzymująca rytuksymabem wydłuża PFS po terapii indukcyjnej I linii oraz II linii połączonej z rytuksymabem, jednak brak jest danych na temat efektów po terapii indukcyjnej I linii połączonej z rytuksymabem (oczekiwanie na wyniki badania PRIMA) .
The British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2011	diagnostyka i leczenie chłoniaka grudkowego	przegląd literatury naukowej dotyczącej danego problemu zdrowotnego, opinie ekspertów i przedstawicieli pacjentów z Wielkiej Brytanii	BCSH rekomenduje stosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne pierwszej linii. Zalecana dawka: 375 mg/m ² we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata.
Pan Birmingham Cancer Network (PBCN), 2011	diagnostyka i leczenie chłoniaka grudkowego	na podstawie badań klinicznych	PBCN rekomenduje stosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne pierwszej linii. Zalecana dawka: 375 mg/m ² we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata.
Italian Society of Hematology (SIE), Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES), Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO), 2012	leczenie chłoniaka grudkowego	na podstawie badań klinicznych i przeglądu literatury	Rekomenduje się stosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem u chorych, u których uzyskano (przynajmniej częściową) odpowiedź na leczenie indukcyjne pierwszej linii. Zalecana dawka: 375 mg/m ² we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), 2012	diagnostyka i leczenie chłoniaka grudkowego	na podstawie badań klinicznych i przeglądu literatury	DGHO rekomenduje stosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne pierwszej linii. Zalecana dawka: 375 mg/m ² we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata.
Prescrire International, 2012	leczenie podtrzymujące chłoniaka grudkowego	na podstawie badań klinicznych	Prescrire wstrzymuje się od wydania rekomendacji w stosunku do rytuksymabu w terapii podtrzymującej powołując się na wyniki badań klinicznych, które określa jako stronnicze i uniemożliwiające wyciągnięcie obiektywnych wniosków.
Haute Autorite de Sante (HAS), 2012	produkt leczniczy MabThera	na podstawie badań klinicznych	Komitet Przejrzystości HAS rekomenduje stosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne pierwszej linii. Zalecana dawka: 375 mg/m ² we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2014	chłoniaki niezziarnicze	na podstawie badań klinicznych i przeglądu literatury	NCCN rekomenduje stosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem I linii w dawce 375 mg/m ² we wlewie dożylnym co 2 miesiące (12 dawek).
National Cancer Institute (NCI), 2009	terapia podtrzymująca u chorych na chłoniaki grudkowe	na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych	Autorzy przeglądu rekomendują włącznie terapii podtrzymującej rytuksymabem do podstawowego schematu leczenia chorych, którzy uzyskają odpowiedź na leczenie indukcyjne oraz u chorych w przypadku nawrotu choroby. Sugerowane dawki: pojedyncza infuzja raz na 2-3 miesiące lub 4 cotygodniowe infuzje co 6 miesięcy. Rekomendacja nie odnosi się do konkretnej linii leczenia.
Lymphoma Research Foundation (LRF), 2013	leczenie chłoniaków grudkowych	na podstawie badań klinicznych, praktyki klinicznej	Rytuksymab jest zalecany w terapii podtrzymującej u chorych z chłoniakiem grudkowym. Rekomendacja nie odnosi się do konkretnej linii leczenia.
Alberta Health Services (AHS), 2013	leczenie chłoniaków u dorosłych chorych	na podstawie danych literaturowych	AHS zaleca stosowanie u chorych na chłoniaki grudkowe (w 1, 2 lub 3a stopniu klinicznego zaawansowania) 6 cykli chemioterapii B-R (bendamustyna, rytuksymab), a następnie u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź należy zastosować terapię podtrzymującą rytuksymabem. Zalecana dawka: 375 mg/m² we wlewie dożylnym co 3 miesiące przez 2 lata (8 dawek). U pacjentów z wcześniej nieleczonymi chłoniakami przewlekłymi schemat chemioterapii I linii B-R jest korzystniejszy w porównaniu ze schematem R-CHOP ze względu na wydłużenie PFS i mniejszą ilość działań niepożądanych.
Cancer Care Ontario (CCO), 2012	rytuksymab w leczeniu chłoniaków i przewlekłych białaczek limfatycznych	na podstawie przeglądu danych literaturowych oraz badań klinicznych	CCO zaleca podawanie terapii podtrzymującej rytuksymabem pacjentom chorym na chłoniaki grudkowe i inne chłoniaki przewlekłe, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie chemioterapią (z rytuksymabem, lub monoterapią rytuksymabem). Zalecana dawka: 375 mg/m² we wlewie dożylnym co 3 miesiące przez 2 lata.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC (Szkocja) 2011	Rytuksymab w terapii podtrzymującej chorych reagujących na leczenie indukcyjne	Zalecenia: rytuksymab w ramach terapii podtrzymującej jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym, reagujących na leczenie indukcyjne (rytuksymabu + chemioterapia). Uzasadnienie: rytuksymab znacznie wydłuża przeżycie pacjenta bez progresji choroby po pozytywnej reakcji na leczenie indukcyjne. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/rituximab_MabThera_FINAL_JANUARY_2011_for_website.pdf

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
CADTH (Kanada) 2010	Rytuksymab w terapii chłoniaków grudkowych i rozlanych	Zalecenia: CADTH rekomenduje finansowanie rytuksymabu w pierwszej linii leczenia chorych wcześniej nieleczonych z chłoniakiem grudkowym lub chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Rytuksymab jest rekomendowany także w monoterapii w drugiej linii w przypadku wznowy lub oporności na leczenie, jak również w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaki grudkowe (CADTH nie rozdziela leczenia podtrzymującego na pacjentów wcześniej nieleczonych i pacjentów w fazie oporności lub wznowy). Uzasadnienie: Analizy ekonomiczne wykazują, że stosowanie rytuksymabu w leczeniu chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B oraz chłoniakiem grudkowym jest efektywne kosztowo, lecz nie uwzględniają one kosztów pośrednich (jak utracona produktywność). http://cadth.ca/media/pdf/L0147%20Rituximab%20for%20Lymphoma%20final.pdf
HAS (Francja) 2012	Wskazania do stosowania rytuksymabu	Zalecenia: rytuksymab w ramach terapii podtrzymującej jest wskazany w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym, reagujących na leczenie indukcyjne, w dawce zgodniej z ChPL (rekomendacja obejmuje pacjentów wcześniej nieleczonych oraz w fazie oporności lub wznowy). Uzasadnienie: rytuksymab zapewnia rzeczywistą korzyść (IAB II) odnośnie efektywności klinicznej u pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukcyjne. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/mabthera_ct_12242.pdf
NICE (Wielka Brytania) 2011	Terapia podtrzymująca rytuksymabem w leczeniu chłoniaków niezaiarnczych	Zalecenia: NICE rekomenduje stosowanie terapii podtrzymującej rytuksymabem u wcześniej nieleczonych chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii. Uzasadnienie: terapia podtrzymująca rytuksymabem wydłuża przeżycie pacjenta bez progresji choroby. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13494/54965/54965.pdf

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Spośród 17 odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania – stosowania rytuksymabu w terapii podtrzymującej u chorych z chłoniakiem grudkowym, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii – 15 rekomendacji jest pozytywnych, a 2 są krytyczne (jedna MCCN pochodzi z 2007 r. i została wydana w oczekiwaniu na wyniki badania PRIMA, a Prescrire w 2012 r. wstrzymał się od wydania rekomendacji w stosunku do rytuksymabu w terapii podtrzymującej powołując się na wyniki badań klinicznych, które określa jako stroniczne i uniemożliwiające wyciągnięcie obiektywnych wniosków). Natomiast wszystkie spośród 4 odnalezionych rekomendacji refundacyjnych odnosiły się pozytywnie w stosunku do stosowania rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym po skutecznej terapii indukcyjnej I linii (jedynie kanadyjska rekomendacja CADTH 2011 nie rozdziela leczenia podtrzymującego na pacjentów wcześniej nieleczonych i pacjentów w fazie oporności lub wznowy).

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące rytuksymabu w terapii podtrzymującej u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne pierwszej linii - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Polska		PTHIT, 2009	+			Bez rozróżnienia czy terapia indukcyjna jest terapią pierwszej linii. Nie podano schematu dawkowania.
		PTOK, 2013	+			
Europa		ESMO, 2010	+			
Wielka Brytania		NICE, 2011	+			Skuteczność terapii podtrzymującej rytuksymabem po jednej lub więcej linii terapii indukcyjnej nie jest jeszcze udowodniona. Terapia podtrzymująca rytuksymabem wydłuża PFS po terapii indukcyjnej I linii oraz II linii połączonej z rytuksymabem, jednak brak jest danych na temat efektów po terapii indukcyjnej I linii połączonej z rytuksymabem (oczekiwanie na wyniki badania PRIMA).
		EMCN, 2011	+			
		MCCN, 2007			-	
		BCSH, 2011	+			
		PBCN, 2011	+			
Włochy		SIE, SIES,	+			

		GITMO, 2012				
	Niemcy	DGHO, 2012	+			
	Francja	Prescrire International, 2012				Z powodu braku wyników klinicznych, które by pozwoliły na wyciągnięcie bezstronnych wniosków.
		HAS, 2012	+			
	USA	NCCN, 2014	+			Zalecane dawki: pojedyncza infuzja raz na 2-3 miesiące lub 4 cotygodniowe infuzje co 6 miesięcy
		NCI, 2009	+			Bez rozróżnienia I linii terapii indukcyjnej oraz nawrotów. Nie podano sugerowanego schematu dawkowania.
		LRF, 2013	+			
	Kanada	AHS, 2013	+			Zalecana dawka: 375 mg/m ² we wlewie dożylnym co 3 miesiące przez 2 lata (8 dawek). Zalecany schemat chemioterapii: B-R.
		CCO, 2012	+			Zalecana dawka: 375 mg/m ² we wlewie dożylnym co 3 miesiące przez 2 lata (8 dawek). Terapię indukcyjną - chemioterapią z rytuksymabem, lub monoterapią rytuksymabem.
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC, 2011	+			
	Kanada	CADTH, 2010	+			
	Francja	HAS, 2012	+			
	Wielka Brytania	NICE, 2011	+			

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

11. Opinie ekspertów




Opinie ekspertów klinicznych

Poniższa tabela zawiera zestawienie opinii ekspertów klinicznych w sprawie finansowania wnioskowanego leku w rozpatrywanym wskazaniu. Odpowiedzi udzieliło 4 na 12 ekspertów, do których skierowano prośbę o opinię.

Tabela 47. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania rytuksymabu w terapii podtrzymującej u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
EE	„Leczenie chłoniaka grudkowego i chłoniaka rozlanego z dużych komórek B MUSI uwzględniać stosowanie rytuksymabu, [redacted] W stosowanej w Polsce klasyfikacji ICD-10 w wersji z 2008 roku, C83 uwzględnia również chłoniaka Burkitta, w którym rekomendowanie	„Powinna być finansowana”.	„Ze względu na ilość nieścisłości, czy wręcz błędów merytorycznych związanych z niejednoznacznością zastosowanych klasyfikacji, proponuję zlikwidowanie w całości programu z rytuksymabem i dopisanie rozpoznań C82 i C83 do listy wskazań, w których rytuksymab, można stosować w ramach katalogi chemioterapii. Idea programu lekowego, który miał ograniczać

⁵ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na luty 2013 r.

	<p>(zgodnie z programem) schematu R=CHOP jest niezgodne z regulami sztuki.</p> 		<p>dostępność do drogich technologii i umożliwić optymalne ich wykorzystanie, nie ma już w przypadku rytuksymabu zastosowania. Lek stał się powszechnie stosowany, jest dla innych rozpoznań dostępny bez ograniczeń w katalogu chemioterapii, jego cena spadła, w przyszłym roku zarejestrowane będą biosymilary rytuksymabu. Paradoksalnie, dostęp do leku dla chorych z rozpoznaniem C82 i C83 jest utrudniony, a opisane procedury są nieściste.</p> <p>Za pozytywne należy uznać rozszerzenie stosowania rytuksymabu - możliwość leczenia podtrzymującego u chorych z chłoniakiem grudkowym po leczeniu I rzutu, oraz uproszczenie listy badań diagnostycznych i laboratoryjnych, poprzez dodanie "badania stosownie do wskazań lekarskich".</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Kazimierz Kuliczkowski [nie zgłoszono konfliktu interesów]</p>	<p>„Leczenie podtrzymujące rytuksymabem u chorych u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne jest ustaloną procedurą leczniczą zarówno w Polsce, w Europie (ESMO) jak i USA (NCCN). Schorzenie jest nowotworem, a leczenie b. drogie, więc niemożliwe do sfinansowania indywidualnie.”</p>	<p>Jak w kolumnie obok</p>	<p>Jak w kolumnie obok</p>
	<p>„Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawiają wyniki randomizowanego badania III fazy Salles i wsp. (Lancet 2010) przeprowadzonego na pacjentach z chłoniakiem grudkowym (<i>follicular lymphoma</i>, FL) u których leczeniem pierwszoliniowym schematami zawierającymi rytuksymab (R-CHOP, R-COP, R-FC) uzyskano co najmniej częściową remisję. Chorych randomizowana pomiędzy dwie grupy: pierwszej podawano leczenie podtrzymujące rytuksymab (375 mg/m² co 8 tygodni przez 2 lata), druga natomiast była tylko obserwowana i nie otrzymywała żadnego leczenia. Czas wolny od progresji (<i>progression-free survival</i>, PFS) był istotnie dłuższy u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące rytuksymabem w stosunku do grupy obserwowanej. Badania wykonano w dużej grupie 1217 chorych. (Salles G i wsp Lancet 2011; 377: 42-51). W ubiegłym roku opublikowano aktualizowane obserwacje dotyczące przeżycia które potwierdziły istotnie dłuższy PFS u chorych otrzymujących rytuksymab w podtrzymywaniu w stosunku do samej obserwacji (6-letni PFS: 42.7% w grupie obserwowanej i 59.2% w grupie otrzymującej rytuksymab w podtrzymywaniu) (ASH 2013, abstrakt 509).”</p>	<p>„Nie znam takich przyczyn”.</p>	<p>„Z uwagi na powyższe obserwacje uważam, że wnioskowana technologia winna być finansowana ze środków publicznych. Jest ona powszechnie stosowana w zachodnioeuropejskich i amerykańskich ośrodkach hematologicznych.”</p>
	<p>„Leczenie podtrzymujące rytuksymabem znacząco wydłuża czas wolny od progresji choroby u chorych na chłoniaki grudkowe, którzy uzyskali częściową lub całkowitą remisję w wyniku leczenia</p>	<p>„Przedmiotem dyskusji może być brak wpływu, wg dostępnych danych, na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w wyniku leczenia podtrzymującego, jednak przeżycie całkowite chorych na chłoniaka</p>	<p>„Leczenie podtrzymujące rytuksymabem powinno być dostępne zgodnie ze wskazaniami i sytuacją kliniczną chorego w ramach finansowania ze środków publicznych.”</p>

	indukcyjnego, co zostało wykazane na podstawie prospektywnych badań klinicznych z odpowiednią grupą kontrolną i znajduje odzwierciedlenie w zaleceniach międzynarodowych (np. ESMO) o wysokim poziomie dowodowym (level I) i stopniu rekomendacji (A). Leczenie to jest dobrze tolerowane przez chorych. Poprawia ono również jakość życia m.in. przez znaczne wydłużenie czasu wolnego od chemioterapii."	grudkowego zależy w znacznym stopniu od czynników rokowniczych i od sekwencji leczenia kolejnych nawrotów."	
--	--	---	--

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Stowarzyszenie Wspierające Chorych na Chłoniaki "Sowie Oczy" – p.o. Prezesa Elżbieta Lampka

„Rytuksymab w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaki grudkowe jest skuteczny i dobrze tolerowany. Zastosowanie produktu leczniczego o nazwie rytuksymab powinno zostać uznane jako nowy standard terapeutyczny w przedstawionej grupie chorych (FL).

W Polsce określeniem standardów leczenia chorych na chłoniaki indolentne, w tym FL zajmuje się Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (PLRG), a zespołem badaczy zainteresowanych między innymi leczeniem podtrzymującym rytuksymabem kieruje dr n. med Ewa Kalinka-Warzocho.

Biorąc pod uwagę w/w stanowisko jednoznacznie stwierdzam, iż **wnioskowana technologia powinna być finansowana jedynie ze środków publicznych.**

W opinii eksperta może to spowodować równy dostęp do terapii wszystkich chorych. Obecnie część chorych jest poddawana takiej terapii w części ośrodków onkohematologicznych w ramach darowizn firm farmaceutycznych. Obawiam się, iż może to powodować nieprawidłowe zależności zarówno chorego, jak i lekarza. Nie zawsze jest to terapia prowadzona w prawidłowych rygorach czasowych.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 2 fiol. á 10 ml, kod EAN: 5909990418817,
- MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10mg/ml, 1 fiol. á 50 ml, kod EAN: 5909990418824,

Problem zdrowotny

Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy, FL) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków niezłośliwych, które zaliczają się do nowotworów złośliwych tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Chłoniaki niezłośliwe stanowią 4-5% nowotworów złośliwych w Polsce oraz zajmują 6. miejsce wśród nowotworów pod względem częstości występowania.

Według statystyk International Agency for Research on Cancer (GLOBOCAN 2012) w 2012 roku w Polsce zarejestrowano 2659 nowe zachorowania oraz 1564 zgonów z powodu chłoniaków niezłośliwych, natomiast chorobowość 5-letnia wyniosła 6 524 osób. W statystykach GLOBOCAN nie wyszczególniono danych w odniesieniu do niezłośliwego chłoniaka grudkowego. Natomiast zgodnie z danymi KRN od przeszło dziesięciu lat obserwuje się systematyczny wzrost liczby nowych zachorowań na chłoniaki

grudkowe (1999 r. – 146 nowych zachorowań i 143 zgonów; 2011 r. – 310 nowych zachorowań i 132 zgonów).

Alternatywne technologie medyczne

Jedynym komparatorem dla rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu jest obserwacja kliniczna.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną oceniono w oparciu o 1 RCT (PRIMA) porównujące efektywność kliniczną rytuksymabu w terapii podtrzymującej w stosunku do obserwacji klinicznej. W badaniu PRIMA oceniano skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu w dawce 375 mg/m² dożylnie co 8 tygodni, począwszy od 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki terapii indukcyjnej (12 cykli).

W badaniu PRIMA zaobserwowano m. in.:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (██████████ p = 0,60);
- istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby (██████████ p <0,0001) w grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy obserwacji;
- istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia (progresji choroby, nawrotu choroby, zgonu niezależnie od przyczyny lub potrzeby kolejnej terapii niezależnie od powodów) (██████████ p <0,05) w grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy obserwacji;
- istotnie statystycznie zmniejszenie (o 40%) ryzyka konieczności zastosowania kolejnej terapii przeciwko chłoniakowi (██████████ p <0,0001) w grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy obserwacji;
- istotnie statystycznie zmniejszenie (o 38%) ryzyka konieczności zastosowania kolejnej chemioterapii (██████████ p = 0,0004) w grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy obserwacji.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa bazowano na wynikach randomizowanych badań klinicznych: włączonego do analizy głównej badania PRIMA (terapia podtrzymująca rytuksymabem vs. obserwacja kliniczna, Salles 2011, Ghesquieres 2012) oraz uwzględnionych w opracowaniach wtórnych (Aksoy 2009, Arcaini 2011, Croxtall 2011, Keating 2010 oraz Vidal 2009), a także danych z ChPL.

W badaniu PRIMA u chorych z grupy przyjmującej rytuksymab w porównaniu do grupy obserwacji zaobserwowano statystycznie częstsze występowanie powikłań infekcyjnych (głównie bakteryjnych i wirusowych), które występowały u ok. 30-55 % pacjentów. Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi zdarzeniami leku u pacjentów otrzymujących produkt MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów (77%) 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. Rzadkimi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi leku MabThera są: reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatia wielogniskowa (PML).

W badaniu PRIMA zdarzenia niepożądane ogółem niezależnie od stopnia ciężkości wystąpiły u 56,1% pacjentów z grupy rytuksymabu oraz u 37,2% pacjentów z grupy obserwacji, zaś zdarzenia 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 zdarzeń niepożądanych niezależnie od stopnia nasilenia objawów (██████████ p<0,0001), jak również zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia objawów (██████████ p=0,0026). W grupie rytuksymabu w porównaniu do grupy obserwacji odnotowano również istotnie statystycznie wyższe ryzyko infekcji w stopniu 2-4 (██████████ p<0,0001). Jednak nie raportowano nowych czy nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych ponad te, które występują przy terapii rytuksymabem podawanym w ramach terapii indukcyjnej. Spośród pozostałych zdarzeń 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 (██████████). W przypadku nowotworów, zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, gorączki neutropenicznej oraz zaburzeń pracy serca nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Zdarzeniami niepożądanymi z zakresu infekcji występującymi najczęściej w grupie przyjmującej rytuksymab były: zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zakażenia dróg moczowych, zapalenia nosogardła oraz zakażenia wirusem opryszczki.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY (ICUR) w przypadku zastosowania rytuksymabu w miejsce obserwacji [REDAKTOWANE] PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDAKTOWANE] PLN z perspektywy wspólnej, a więc jest [REDAKTOWANE] od aktualnego progu opłacalności w wysokości 111 381 zł ([REDAKTOWANE]).

[REDAKTOWANE], ICUR wynosi [REDAKTOWANE] PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDAKTOWANE] PLN z perspektywy wspólnej, a więc [REDAKTOWANE].

Jak wykazała jednokierunkowa analiza wrażliwości największa niepewność wyników wiąże się [REDAKTOWANE]. Ponadto, zmiana wartości ICUR o ponad [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. W przypadku pozostałych parametrów wartość ICUR wahała się w niewielkim zakresie (poniżej [REDAKTOWANE]). Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wyniki analizy podstawowej.

W dożywotnim horyzoncie czasowym, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego MabThera 100 mg oraz MabThera 500 mg wynosi odpowiednio: [REDAKTOWANE] w przypadku stosowania RTX zamiast obserwacji w perspektywie płatnika publicznego.

Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto opakowania leku to [REDAKTOWANE] w przypadku produktu leczniczego MabThera 100 mg oraz [REDAKTOWANE] dla MabThera 500 mg. Cena progowa jest zatem [REDAKTOWANE] ceny zbytu netto zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz [REDAKTOWANE]

Biorąc pod uwagę aktualnie obowiązujący próg opłacalności w wysokości 111 381 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego MabThera ulega dalszemu [REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDAKTOWANE] Cena za 1 mg substancji czynnej jest równa dla obu prezentacji leku, więc limit finansowania dla obu wnioskowanych prezentacji leku MabThera będzie odpowiadał ich cenie hurtowej. Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają kategorię dostępności refundacyjnej [REDAKTOWANE]

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie **wariantu najbardziej prawdopodobnego**, spowoduje inkrementalny **wzrost** wydatków z perspektywy płatnika publicznego o **5 936 115 PLN bez RSS (5 010 351 PLN z RSS)** w pierwszym roku oraz o **15 390 411 PLN bez RSS (12 977 012 PLN z RSS)** w drugim roku analizowanego okresu. Wyniki z perspektywy poszerzonej są tożsame perspektywie płatnika publicznego.

Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie **wariantu minimalnego**, spowoduje inkrementalny [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Natomiast na podstawie **wariantu maksymalnego** inkrementalny [REDAKTOWANE]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Spośród 17 odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania – stosowania rytuksymabu w terapii podtrzymującej u chorych z chłoniakiem grudkowym, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii – 15 rekomendacji jest pozytywnych, a 2 są krytyczne (jedna MCCN pochodzi z 2007 r. i została wydana w oczekiwaniu na wyniki badania PRIMA, a Prescrire w 2012 r. wstrzymał się od wydania rekomendacji w stosunku do rytuksymabu w terapii podtrzymującej powołując się na wyniki badań klinicznych, które określa jako stroniczne i uniemożliwiające wyciągnięcie obiektywnych wniosków). Natomiast wszystkie spośród 4 odnalezionych rekomendacji refundacyjnych odnosiły się pozytywnie w stosunku do stosowania rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym po skutecznej terapii indukcyjnej I linii (jedynie kanadyjska rekomendacja CADTH 2011 nie rozdziela leczenia podtrzymującego na pacjentów wcześniej nieleczonych i pacjentów w fazie oporności lub wznowy).

13. Źródła

Piśmiennictwo

Analiza kliniczna:

- Aksoy 2009** 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.
- Arcaini 2011** Arcaini L, Merli M. Rituximab maintenance in follicular lymphoma patients.; *World J Clin Oncol*. 2011 Jul 10;2(7):281-8.
- ChPL MabThera** Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®
- Croxtall 2011** Croxtall JD. Rituximab: As first-line maintenance therapy following rituximab-containing therapy for follicular lymphoma.; *Drugs* 2011; 71:7 (885-895).
- Deptała 2010** Deptała A. Jak leczyć chorego z rozpoznaniem de novo chłoniakiem grudkowym? *Hematologia* 2010, 1(4): 320–329.
- Dreyling 2010** Dreyling M. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): 181–183.
- Federico 2009** Federico M, Bellei M, Marcheselli L et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4555–4562.
- Georgakopoulos 2013** Georgakopoulos A, Kontodimopoulos N, Chatziioannou S, Niakas D. EORTC QLQ-C30 and FACT-Lym for the assessment of health-related quality of life of newly diagnosed lymphoma patients undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs*. 2013 Dec;17(6):849-55.
- Ghesquières 2012** 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.
- Greenhalgh 2013** Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Blundell M, Oyee J, Beale S, Dunder Y, Hockenhull J, Proudlove C, Chu P. Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma : a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):403-13.
- Harris 2008** Harris NL, Swerdlow SH, Jaffe ES et al. Follicular lymphoma. W: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. i wsp. (red.). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008: 220–226.
- Hlubocky 2013** Hlubocky FJ, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D. The Development and Validation of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma: The Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma (FACT-Lym). *Lymphoma* Volume 2013 (2013), Article ID 147176, 9 pages. Research Article
- Jurczak 2006** Jurczak W, Wawelski J. Rola rituksymabu w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2006; Tom 2 (nr 3): 117-126.
- Keating 2010** 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.
- Kordek 2007** Kordek R. Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Wydanie 3. Gdańsk: Wyd. Via Medica; 2007.
- Marcus 2008** Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 28: 4579–4586.
- Muller 2005** Muller AM, Ihorst G, Mertelsmann R et al. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol.* 2005; 84: 1-12.
- Ott 2008** Ott G, Katzenberger T, Lohr A et al. Cytomorphologic, immunohisto-chemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002; 99: 3806–3812.
- Paszkiewicz-Kozik 2011** Paszkiewicz-Kozik E. Chłoniaki grudkowe i strefy brzeżnej. W: Walewski J. (red.) Nowotwory Układu Chłonnego. Warszawa: Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego; 2011: 145-156.
- Salles 2011** 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.
- Swerdlow 2008** Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Szczeklik 2012** Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2012.
- Szczeklik 2013** Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2013: 1699-1713.
- Vidal 2009** 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.
- Yost 2013** Yost KJ, Thompson CA, Eton DT, Allmer C, Ehlers SL, Habermann TM, Shanafelt TD, Maurer MJ, Slager 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.

Zalecenia PTOK 2013 Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom 2.
http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_chloniak_grudkowy.pdf (dostęp 07.04.2014)

Analiza ekonomiczna:

Greenhalgh 2010 Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, et al. Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma: A Single Technology Appraisal. LRIg, The University of Liverpool, 2010

Hornberger 2012 Hornberger J, Chien R, Friedmann M, et al. Cost-effectiveness of rituximab as maintenance therapy in patients with follicular non-Hodgkin lymphoma after responding to first-line rituximab plus chemotherapy. *Leukemia & Lymphoma*, December 2012; 53(12): 2371–2377

Pettengell 2008 Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann Oncol.* 2008 Mar;19(3):570-6

Wild 2006 Wild D, Walker M, Pettengell R, et al. Utility elicitation in patients with follicular lymphoma [abstract no. PCN62]. *Value Health* 2006; 9: A294. Plus poster presented at the International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research [ISPOR] 9th Annual European Congress; 2006 Oct 28-31; Copenhagen

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego „MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii”
[redacted]
- Zal. 2. Analiza kliniczna „MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii”
[redacted]
- Zal. 3. Analiza ekonomiczna „MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii”
[redacted]
- Zal. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii”
[redacted]
- Zal. 5. Analiza racjonalizacyjna „MabThera® (rytuksymab) w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii”
[redacted]