



GAZYVARO[®] (obinutuzumab)

*w skojarzeniu z chlorambucylem
w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej*

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.1

Kraków 2015

Wykonawca:

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

Autorzy:

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

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Roche Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 8 maja 2015 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	6
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
1.2. Opis problemu zdrowotnego.....	8
1.2.1. CLL (ICD-10: C91.1)	8
1.2.2. Epidemiologia	8
1.2.3. Etiologia i patofizjologia	9
1.2.4. Objawy.....	9
1.2.5. Przebieg naturalny.....	10
1.2.6. Rozpoznanie	11
1.2.7. Leczenie	12
1.2.8. Leczenie pierwszego wyboru.....	13
1.2.8.1. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych	13
1.2.8.2. Leczenie drugiej linii	13
1.2.9. Rokowania	13
1.3. Wytyczne praktyki klinicznej w terapii CLL.....	15
1.4. Rekomendacje agencji HTA	18
1.4.1. Rekomendacje AOTMiT	18
1.4.2. Rekomendacje zagraniczne	18
1.5. Wybór populacji docelowej.....	21
1.6. Liczebność populacji docelowej	22
1.7. Opis ocenianej interwencji – GAZYVARO (obinutuzumab)®	28
1.7.1. Zagadnienia rejestracyjne	28
1.7.2. Grupa farmakoterapeutyczna	28
1.7.3. Kod ATC	28
1.7.4. Dostępne preparaty.....	28
1.7.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	28
1.7.6. Wskazania.....	30
1.7.7. Dawkowanie i sposób podawania	30
1.7.8. Przeciwwskazania	35
1.7.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	35

1.7.10.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	40
1.7.11.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	41
1.7.12.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	41
1.7.13.	Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania.....	41
1.7.14.	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	43
1.8.	Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru.....	44
1.9.	Dobór punktów końcowych	49
1.10.	Zakres analiz	50
1.10.1.	Analiza efektywności klinicznej	50
1.10.2.	Analiza ekonomiczna	51
1.10.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	52
2.	Piśmiennictwo	54
3.	Załączniki	57
3.1.	Uzgodniony program lekowy	58
3.2.	Przegląd systematyczny celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego.....	60
3.2.1.	Badania wykluczone z analizy pełnych tekstów dla wyszukiwania badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego	63
3.2.2.	Strategia wyszukiwania oraz liczba trafień dla przeglądu systematycznego celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego	65
3.2.3.	Badania analizowane celem oceny możliwości wykonania ewentualnego porównania pośredniego.....	67
3.2.3.1.	Bendamustyna vs chlorambucyl.....	67
3.2.3.2.	Rytuksymab + bendamustyna vs rytuksymab + chlorambucyl.....	70
3.3.	Opis komparatora – Leukeran (chlorambucyl)®	73
3.3.1.	Zagadnienia rejestracyjne	73
3.3.2.	Grupa farmakoterapeutyczna	73
3.3.3.	Kod ATC	73
3.3.4.	Dostępne preparaty.....	73
3.3.5.	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	73
3.3.6.	Wskazania.....	74
3.3.7.	Dawkowanie i sposób podawania	75
3.3.8.	Przeciwwskazania	77
3.3.9.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	77

3.3.10.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	79
3.3.11.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	79
3.3.12.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	80
3.3.13.	Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące komparatora.....	80
3.4.	Opis komparatora – MabThera (rytuksymab)®	81
3.4.1.	Zagadnienia rejestracyjne	81
3.4.2.	Grupa farmakoterapeutyczna	81
3.4.3.	Kod ATC	81
3.4.4.	Dostępne preparaty.....	81
3.4.5.	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	82
3.4.6.	Wskazania.....	82
3.4.7.	Dawkowanie i sposób podawania	83
3.4.8.	Przeciwwskazania	88
3.4.9.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	89
3.4.10.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	98
3.4.11.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	99
3.4.12.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	99
3.4.13.	Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące komparatora.....	99
3.5.	Status refundacyjny komparatorów dla obinutuzumabu refundowanych w warunkach polskich.....	100
3.6.	Wkład autorów w opracowanie raportu	101
3.7.	Spis tabel	102

Wykaz skrótów

ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Aminotransferase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginowa (z ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i>)
AUC	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under Curve</i>)
AUC	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (z ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i>)
CrCl	klirens kreatyniny (z ang. <i>Creatinine Clearance</i>)
CTC	kryteria toksyczności (z ang. <i>Common Toxicity Criteria</i>)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FCR	Chemioterapia w schemacie zawierającym fludarabinę, cyklofosfamid, rytuksymab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FR	chemioterapia w schemacie zawierającym fludarabinę, rytuksymab
GGN	górną granicę normy
Hb	hemoglobina
MRI	rezonans magnetyczny (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NK	komórki NK (z ang. <i>Natural Killer</i>)
PBL	przewlekła białaczka limfocytowa
PCR	chemioterapia w schemacie zawierającym pentostatynę, cyklofosfamid, rytuksymab
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PML	postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (z ang. <i>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
R	rytuksymab
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZRS	zespół rozpadu guza

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania obinutuzumabu (GAZYVARO®) w skojarzeniu z chlorambucylem stosowanych u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, z ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

Ze względu na małą liczbę pacjentów z CLL choroba ta jest uważana za rzadko występującą, zatem w dniu 10 października 2012 r. produkt GAZYVARO® uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach) (EMA 2014).

Obinutuzumab jest pierwszym lekiem o statusie terapii przełomowej (ang. *breakthrough therapy designation*) przyznany przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) – produkt otrzymuje taki status, jeśli wstępne dowody kliniczne wskazują, że lek względem innych dostępnych terapii może przynieść znaczną poprawę osobom z poważnymi lub zagrażającymi życiu chorobami (FDA 2013b).

1.2. Opis problemu zdrowotnego

1.2.1. CLL (ICD-10: C91.1)

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, z ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*) jest nowotworem morfologicznie dojrzałych limfocytów występujących we krwi, szpiku kostnym, tkance limfatycznej oraz innych narządach. Definiuje się ją jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$ lub bez względu na wielkość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku (PUO 2013, Robak 2014).

1.2.2. Epidemiologia

Standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 4,2/100 000 osób rocznie. Zachorowalność ta wzrasta z wiekiem (dla pacjentów w wieku > 60 lat wynosi około 20/100 000 osób rocznie). Mediana wieku rozpoznania wynosi 72 lata – tylko 11% chorych ma mniej niż 55 lat w momencie diagnozy. Ogranicza to możliwość wykonania allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HCT), jedynej jak dotąd metody stwarzającej możliwości wyleczenia. Przewlekła białaczka limfocytowa występuje dwukrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Jest to najczęstsza postać białaczki u dorosłych w Europie i Ameryce Północnej (PUO 2013, Robak 2014, Szmigielska-Kapłon 2005).

1.2.3. Etiologia i patofizjologia

Większość mechanizmów prowadzących do rozwoju przewlekłej białaczki limfocytowej jest nieznaną. Wskazuje się na znaczenie predyspozycji genetycznych – wśród krewnych chorych na CLL stwierdza się około 7-krotny wzrost zachorowań na CCL i 2,5-krotny wzrost zachorowań na inne nowotwory układu chłonnego, np. chłoniaki limfoplazmocytozy. W 2. pokoleniu choroba ujawnia się około 10-20 lat wcześniej, a jej przebieg jest bardziej agresywny (*PUO 2013, Robak 2014*).

Dla przewlekłej białaczki limfocytowej charakterystyczne są liczne dysregulacje genetyczne i epigenetyczne. W oparciu o heterogenność części zmiennej łańcuchów ciężkich (IgVH, z ang. *Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region*) i drugorzędowe zmiany genetyczne można wyróżnić dwa podtypy CLL:

- CLL z hipermutacją genów IgVH (homologia w stosunku do konfiguracji zarodkowej < 98%), która występuje u ponad połowy chorych, ma zwykle łagodny przebieg kliniczny i przez wiele lat nie wymaga leczenia;
- CLL bez hipermutacji genów IgVH (homologia w stosunku do konfiguracji zarodkowej > 98%), która zwykle już w chwili rozpoznania cechuje się wyższym stopniem zaawansowania, gorszą odpowiedzią na leczenie i agresywniejszym przebiegiem klinicznym; u części chorych występują także niekorzystne zaburzenia cytogenetyczne (*PUO 2013*).

Badania profilu ekspresji genów oraz cechy morfologiczne i fenotypowe nie wykazały istotnych różnic między oboma podtypami przewlekłej białaczki limfocytowej (*PUO 2013*).

Istotną cechą komórek białaczkowych CLL jest ich akumulacja w szpiku oraz tkance limfatycznej z powodu zaburzonej apoptozy (*Robak 2014*).

Obserwowana hipermutacja IgVH lub częste występowanie powikłań autoimmunologicznych może świadczyć o wywodzeniu się limfocytów białaczkowych CLL z klonu limfocytów autoreaktywnych albo wcześniejszym kontakcie ich komórki prekursorowej z antygenem i następczej selekcji antygenowo swoistych receptorów z identyczną konfiguracją receptora B-komórkowego (*PUO 2013*).

1.2.4. Objawy

Przebieg choroby jest bardzo zróżnicowany i często ma charakter bezobjawowy. Ponad połowa chorych w momencie diagnozy nie wykazuje żadnych objawów klinicznych, poza limfocytozą w rutynowym badaniu morfologii krwi. W rozmazie krwi występują komórki białaczkowe – małe, dojrzałe limfocyty z wyraźną granicą cytoplazmy i gęstym jądrem i liczne fragmenty rozpadłych niedojrzałych limfocytów tzw. cienie Gumprechta (*PUO 2013, Robak 2014*).

Do objawów CLL zaliczamy:

- objawy podmiotowe, które są ogólne i nieswoiste, występują u 5-10% chorych, nazywa się je objawami B:
 - utrata masy ciała o 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
 - gorączka (> 38°C) utrzymująca się przez > 2 tygodnie bez współistnienia zakażenia;
 - wzmożona potliwość w nocy bez współistnienia zakażenia;
 - znaczne osłabienie, nadmierna męczliwość uniemożliwiająca wykonanie pracy lub codziennych czynności;
 - objawy związane z powiększeniem śledziony – uczucie pełności w jamie brzusznej;
- objawy przedmiotowe:
 - powiększenie się węzłów chłonnych (ok. 87% chorych);
 - powiększenie śledziony (ok. 54%);
 - powiększenie wątroby (ok. 14%);
 - powiększenie innych narządów limfatycznych – pierścieni Waldeyera, migdałków;
 - zajęcie narządów pozalimfatycznych, najczęściej skóry (< 5%) (Robak 2014).

Mogą też występować objawy powikłań – do częstych należą zakażenia i cytopenie autoimmunizacyjne, zwłaszcza niedokrwistość autoimmunohemolityczna i małopłytkowość immunologiczna (odpowiednio 5-10% i 2-5% chorych) (PUO 2013, Robak 2014).

1.2.5. Przebieg naturalny

Przebieg CLL u < 30% chorych jest łagodny, z czasem przeżycia sięgającym 10-20 lat. Zgony są spowodowane najczęściej progresją choroby. U pozostałych pacjentów choroba może być od początku agresywna i doprowadzić do zgonu chorego w ciągu 2-3 lat bądź też po fazie łagodnej zakończyć się okresem ciężkich powikłań prowadzących do śmierci po 5-10 latach (Robak 2014).

Przewidywanie przebiegu choroby odbywa się w oparciu o stopień zaawansowania w chwili rozpoznania – stosuje się do tego dwie klasyfikacje: Raia i Bineta. Szczegóły klasyfikacja przedstawia poniższa tabela (Robak 2014).

Tabela 1. Klasyfikacje kliniczne CLL.

Klasyfikacja		Charakterystyka kliniczna i hematologiczna					
KLASYFIKACJA RAIA							
stopień	odsetek chorych	limfocytoza	powiększenie węzłów chłonnych	powiększenie śledziony lub wątroby	niedokrwistość (Hb < 11 g/dl)	małopłytkowość (< 100000/ μ l)	mediana przeżycia (lata)
0	30%	+	nd.	nd.	nd.	nd.	12,5
I	25%	+	+	nd.	nd.	nd.	8,4
II	25%	+	+/-	+	nd.	nd.	6
III	10%	+	+/-	+/-	+	nd.	1,5
IV	10%	+	+/-	+/-	+/-	+	nd.
KLASYFIKACJA BINETA							
stopień	odsetek chorych	lata					mediana przeżycia (lata)
A	60%	zajęcie < 3 obszarów limfatycznych*					> 10
B	30%	zajęcie \geq 3 obszarów limfatycznych*					5
C	10%	niedokrwistość (Hb < 10 g/dl) lub małopłytkowość (< 100000/ μ l)					2

* spośród 5 obszarów: powiększenie węzłów chłonnych (jednostronnie lub obustronnie) szyjnych, pachowych, pachwinowych, śledziony, wątroby.

U 1-10% chorych następuje transformacja w bardziej agresywnego chłoniaka, tzw. zespół Richtera. Każdy przypadek transformacji wymaga potwierdzenia w badaniu histopatologicznym (PUO 2013, Robak 2014).

1.2.6. Rozpoznanie

W celu rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej w badaniu morfologii krwi obwodowej, zgodnie z kryteriami diagnostycznymi *International Workshop on CLL (IWCLL)*, wymagane jest stwierdzenie:

- monoklonalnej limfocytozy B-komórkowej trwającej co najmniej 3 miesiące o wartości powyżej $5 \times 10^9/l$,
- lub bez względu na wysokość limfocytozy we krwi obwodowej obecności w niej cytopenii wtórnej do zajęcia szpiku przez komórki białaczkowe (PUO 2013, Robak 2014).

W ramach poszczególnych badań stwierdza się:

- morfologia krwi obwodowej:

- limfocytoza, przeciętnie ok. 30 000/ μ l, z przeważającymi małymi, dojrzałymi limfocytami,
- niedokrwistość (u 11%) i małopłytkowość (u 2-3%) z wyparcia przez klon białaczkowy hematopoezy – w bardziej zaawansowanych postaciach; niedokrwistość i małopłytkowość o mechanizmie autoimmunologicznym może się pojawiać na każdym etapie rozwoju choroby;
- morfologia szpiku
 - biopsja aspiracyjna – szpik normokomórkowy lub ubogokomórkowy, zwiększony odsetek limfocytów (zwykle > 30% komórek jądrowych),
 - trepanobiopsja – rozróżnia się 4 typy nacieków dojrzałych morfologicznie limfocytów: guzkowy (10%), śródmiąższowy (30%) i rozlany (35%); u 25% chorych nacieki mają charakter mieszany; wykonanie tego badania zleca się w przypadku cytopenii;
- badania cytogenetyczne – dokładniej badanie FISH krążących limfocytów: wykazuje nieprawidłowości w > 80% przypadków; nie ma jednej charakterystycznej nieprawidłowości dla CLL aberracji cytogenetycznej, u części chorych występują: trisomia chromosomów 12, 3 lub 16, del (17p) (szczególnie źle rokująca), del (13q14), del(11q), t(11;14)(q13;q32);
- inne badania laboratoryjne:
 - badania immunofenotypowe – limfocyty z ekspresją ≥ 1 antygenu komórki B, CD5 oraz CD23, małą ekspresją immunoglobulin powierzchniowych (SmIg), klonalną ekspresją łańcuchów lekkich κ i λ immunoglobulin; na gorsze rokowanie wskazują: duża ekspresja CD38 na limfocytach, zwiększona ekspresja ZAP-70 lub brak mutacji łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgVH), jednak nie są to cechy stanowiące powody rozpoczęcia terapii;
 - dodatni odczyn Coombsa (u 35% chorych);
 - hipogammaglobulinemia (u ok. 8% chorych), zwykle obejmuje wszystkie klasy (Robak 2014).

1.2.7. Leczenie

Celem terapii CLL jest uzyskania całkowitej remisji, wydłużenie czasu jej trwania oraz całkowitego czasu przeżycia. Wskazania do podjęcia terapii obejmują:

- objawy ogólne tzn. objawy B;
- niedokrwistość i małopłytkowość, wywołane nacieczeniem szpiku;
- niedokrwistość hemolityczna lub małopłytkowość, spowodowane autoimmunizacją;

- znaczne (> 10 cm), bolesne lub narastające powiększenie węzłów chłonnych lub znaczne powiększenie śledziony, wywołujące objawy uciskowe;
- bardzo duża limfocytoza (zazwyczaj > 500 000/ μ l), wywołująca objawy leukostazy;
- szybko narastająca limfocytoza (> 50% w ciągu 2 miesięcy); czas podwojenia liczby limfocytów < 6 miesięcy w przypadku limfocytozy > 30 000/ μ l;
- stopień kliniczny III lub IV wg klasyfikacji Raia oraz stadium A z cechami progresji choroby, B i C wg klasyfikacji Bineta.

Leczenie składa się z: terapii pierwszego wyboru, leczenia nawrotów lub w przypadku nieskuteczności pierwszej zastosowanej terapii oraz przeszczepianie alogenicznych komórek krwiotwórczych, leki w fazie badań klinicznych, splenektomię, profilaktykę zakażeń oraz leczenie cytopenii autoimmunologicznych.

1.2.8. Leczenie pierwszego wyboru

Zasadniczą metodą leczenia CLL w wypadku stwierdzenia wskazań do jego podjęcia jest immunochemioterapia zawierająca fludarabinę, cyklofosfamid oraz rytuksymab. W części przypadków (pacjenci ze schorzeniami współistniejącymi lub w złym stanie ogólnym), stosowane są alternatywne schematy chemioterapii ze zredukowanymi dawkami leków lub monoterapia chlorambucylem albo bendamustyną. Szczegółowe informacje na temat wyboru poszczególnych schematów chemioterapii zawarto w rozdziale dotyczącym obecnej praktyki klinicznej (Rozdział 1.3).

1.2.8.1. Przeszczepienie komórek krwiotwórczych

W przypadku pacjentów młodszych, bez istotnych schorzeń współistniejących leczenie powinno być nakierowane na uzyskanie pełnej remisji. W tych przypadkach rozważyć można wykonanie alogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. W chwili obecnej metoda ta stanowi jedyną opcję całkowitego wyleczenia z CLL (*PUO 2013*).

1.2.8.2. Leczenie drugiej linii

Progresja choroby po immunochemioterapii lub przy braku możliwości wykonania alogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych stanowi wskazanie do zastosowania leczenia indukującego remisję opartego na alemtuzumabie z pulsami glikokortykosteroidów (*PUO 2013*).

1.2.9. Rokowania

Rokowanie pacjentów z rozpoznaniem CLL uległo poprawie na przestrzeni ostatnich lat, głównie za sprawą lepszej terapii pacjentów z rozpoznaniem przed 70 rokiem życia oraz u osób z wyższym sta-

dium zaawansowania choroby (B lub C wg Binet) w momencie rozpoznania (*Eichhorst 2011*). Jednocześnie należy zauważyć, że pacjenci z delecją 17p, zatem cechujący się wyjściowo opornością na leczenie, nadal mają złe rokowanie, a przewidywany czas przeżycia w tej grupie wynosi poniżej 36 miesięcy (*Eichhorst 2011*).

1.3. Wytyczne praktyki klinicznej w terapii CLL

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów chorujących na przewlekłą białaczkę limfocytową wykonano szybki przegląd (z ang. *rapid review*) danych dostępnych w obszarze portali oraz stron internetowych następujących towarzystw i związków medycznych:

- *American Society of Hematology (ASH)*,
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*,
- *Alberta Health Service (AHS)*,
- *European Society of Medical Oncology (ESMO)*,
- *British Committee for Standards in Hematology (BCSH)*,
- *Polskiej Unii Onkologii (PUO)*.

Nie odnaleziono wytycznych ASH dotyczących leczenia CLL.

Amerykańskie wytyczne NCCN uzależniają postępowanie z chorym od oceny ryzyka chorego dokonanej wg klasyfikacji Rai. Pacjenci z grupy niskiego ryzyka (0, I, II), u których nie stwierdza się klinicznych objawów choroby włączani powinni być do grupy ścisłej obserwacji. Z kolei w grupie pacjentów sklasyfikowanych wg Rai w stopniu 0-II, ale objawowych oraz pacjentów z ryzykiem oszacowanym na stopień III lub IV zastosowane powinno być leczenie pierwszej linii. Schemat zastosowanej chemioterapii uzależniony jest od występowania dodatkowych czynników klinicznych, chorób współistniejących oraz defektów cytogenetycznych. Szczegółowy dobór chemioterapeutyków wg wytycznych NCCN zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Dobór schematu chemioterapii CLL (NCCN 5.2014).

Grupa pacjentów	Zalecana chemioterapia
Pacjenci w wieku < 70 lat lub starsi bez istotnych schorzeń współistniejących	FCR, FR, PCR, bendamustyna ± R, obinutuzumab + chlorambucyl
Pacjenci w wieku ≥ 70 lat lub młodszy z istotnymi schorzeniami współistniejącymi	Obinutuzumab + chlorambucyl , R + chlorambucyl, bendamustyna ± R, cyklofosfamid + prednizon ± R, R w monoterapii, fludarabina ± R, kładrybina, chlorambucyl
Pacjenci osłabieni (z ang. <i>frail</i>) z istotnymi schorzeniami współistniejącymi (nie tolerujący analogów puryn)	Obinutuzumab + chlorambucyl , R + chlorambucyl, R w monoterapii, pulsy glikokortykosteroidów, chlorambucyl w monoterapii
Pacjenci w wieku < 70 lat lub starsi pacjenci z istotnymi schorzeniami współistniejącymi oraz delecją 11q	FCR, bendamustyna ± R, PCR, obinutuzumab + chlorambucyl
Pacjenci w wieku ≥ 70 lat lub młodszy z istotnymi schorzeniami współist-	obinutuzumab + chlorambucyl , rytuksymab + chlorambucyl, bendamustyna ± R, CP ± R, FCR ze zredukowanymi dawkami leków, R w monoterapii, chlorambucyl w

Grupa pacjentów	Zalecana chemioterapia
niejącymi oraz delecją 11q	monoterapii

CLL z obecnością delecji 17p	alemtuzumab ± R, FCR, FR, HDMP+R, ibrutinib, Obinutuzumab + chlorambucyl
------------------------------	---

FCR – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; FR – fludarabina, rytuksymab; PCR – pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab; BR – bendamustyna, rytuksymab; HDMP – wysokie dawki metyloprednizolonu.

Według **kanadyjskich wytycznych AHS (AHS 2014)** decyzję o agresywności zastosowanego leczenia należy uzależnić od stanu pacjenta lub współwystępowania innych schorzeń. U pacjentów z dobrym stanem fizycznym rekomendowane jest leczenie FCR. Natomiast u pacjentów ze schorzeniami współistniejącymi należy rozważyć inne, mniej agresywne schematy leczenia: bendamustynę podawaną w skojarzeniu z rytuksymabem, fludarabinę z rytuksymabem lub chlorambucyl z rytuksymabem. Ponadto autorzy podkreślają, że wyniki badań klinicznych III fazy wskazują, że leczenie chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów w podeszłym wieku może prowadzić do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

Europejskie wytyczne ESMO (Eichhorst 2011) wprowadzają rozróżnienie CLL na chorobę we wczesnym stadium (rozumianą jako stadia Binet A oraz B, Rai 0, I lub II) oraz zaawansowaną (pacjenci objawowi w stadiach Binet A oraz B, Rai 0-II oraz chorzy w stadiach Binet C, Rai III-IV). U pacjentów we wczesnym stadium zaawansowania, bez objawów klinicznych, stosować należy strategię czujnego wyczekiwania, natomiast w przypadku stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia jej objawów pacjenta należy traktować jak chorego w stadium zaawansowanym.

W przypadku stwierdzenia zaawansowanego stadium CLL dobór schematu chemioterapii podobnie jak w wytycznych NCCN uzależniony jest od stwierdzonego profilu czynników ryzyka, chorób współistniejących oraz anomalii cytogenetycznych:

- Pacjenci o wysokim stopniu sprawności (z ang. *go-go*): fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab,
- Pacjenci ze schorzeniami współistniejącymi (z ang. *slow-go*): chlorambucyl,
- Pacjenci ze stwierdzoną delecją 17p: alemtuzumab, allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych.

Według **brytyjskich zaleceń BCSH** pacjenci z aktywną chorobą, zdefiniowaną według kryteriów *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)*, przeważnie odnoszą korzyść z wprowadzenia terapii przeciwbiałaczkowej. Dobór leczenia powinien być przeprowadzony z uwzględnieniem takich czynników jak tolerancja na immunochemioterapię FCR, wcześniejsze leczenie lub wznowa choroby. U pacjentów, którzy nie mogą być leczeni FCR, rekomendowane jest stosowanie

schematów z chlorambucylem lub bendamustyną. Eksperci ponadto zalecają udział tych pacjentów w badaniach klinicznych dotyczących stosowania chlorambucylu lub bendamustyny w skojarzeniu z przeciwciałami przeciwko CD20. Podkreślają również, iż konieczne są dalsze badania oceniające skuteczność redukcji dawek FC lub FCR (*BCSH 2012*).

Polskie rekomendacje PUO wskazują, że leczenie CLL powinno być wdrażane w przypadku spełnienia przez chorego kryteriów *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)*. Decyzja o wyborze konkretnych schematów chemioterapii pierwszej linii uzależniona jest od stwierdzanych czynników ryzyka. Pacjenci których stan ogólny pozwala na zastosowanie pełnych dawek immunochemioterapii zalecanym leczeniem z wyboru jest chemioterapia FCR (fludarabina, cyklofosfamid oraz rytuksymab). Leczenie podtrzymujące rytuksymabem i alemtuzumabem w tej grupie pacjentów nie jest obecnie wskazane (*PUO 2013*). Jeżeli wiek chorego, stan ogólny lub stwierdzone dodatkowe obciążenia nie pozwalają na pełnodawkową immunochemioterapię, zastosować można chlorambucyl w monoterapii, schemat FCR-lite (zredukowane dawki fludarabiny i cyklofosfamidu), fludarabinę z cyklofosfamidem, bendamustynę lub fludarabinę w monoterapii albo wyłączenie leczenia objawowe (*PUO 2013*). W polskich wytycznych PUO nie ma rekomendacji dotyczących stosowania obinutuzumabu w terapii CLL, należy jednak zaznaczyć, że tekst wytycznych powstał przed rejestracją produktu GAZYVARO.

Data ostatniego wyszukiwania: 19 grudnia 2014 r.

1.4.Rekomendacje agencji HTA

1.4.1. Rekomendacje AOTMiT

Na stronach internetowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nie odnaleziono stanowisk AOTMiT dotyczących produktu GAZYVARO (obinutuzumab).

1.4.2. Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących produktu GAZYVARO® stosowanego w połączeniu z chlorambucylem w leczeniu pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, z ang. *chronic lymphocitic leukaemia*) przeszukiwano dokumenty oraz portale następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*.

Dane dotyczące obinutuzumabu odnaleziono jedynie na stronach SMC, NICE, HAS oraz PBAC.

Eksperti **szkockiej agencji SMC** wydali ocenę dla obinutuzumabu. Pozytywna rekomendacja dla leku stosowanego łącznie z chlorambucylem u dorosłych pacjentów chorujących na przewlekłą białaczkę limfocytową, wcześniej nieleczonych ze schorzeniami współistniejącymi uniemożliwiającymi zastosowanie pełnej dawki fludarabiny, ukazała się 8 grudnia 2014 r (*SMC 2014*).

Podobnie na stronach internetowych **NICE** odnaleziono informację o trwającej ocenie obinutuzumabu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, której publikację przewiduje się w lutym 2015 r. (*NICE 2014*). Zaznaczyć należy, że zespół przeprowadzający weryfikację złożonego wniosku skrytykował porównanie pośrednie obinutuzumabu z bendamustyną (w monoterapii lub skojarzoną z rytuksymabem), wskazując na szereg ograniczeń takiego porównania, w tym konieczność wykorzystania nieopublikowanych wyników badania MaBLE prezentującego porównanie bendamustyny skojarzonej z rytuksymabem do rytuksymabu skojarzonego z chlorambucylem, niższą niż stosowana dawkę chlorambucylu w badaniach wykorzystywanych w porównaniu pośrednim, a także wykorzystanie w porównaniu pośrednim badań, gdzie pacjenci mogli kwalifikować się do terapii fludarabiną (czyli mogli

być w lepszym stanie ogólnym). Ograniczenia te zostały wzięte pod uwagę w ocenie możliwości porównania pośredniego obinutuzumabu z bendamustyną (w monoterapii lub skojarzoną z rytuksymabem) w ramach niniejszej analizy, przyczyniając się ostatecznie do przedstawienia jedynie wiarygodnego porównania bezpośredniego obinutuzumabu z chlorambucylem oraz rytuksymabem skojarzonym z chlorambucylem. Wśród pozostałych uwag zespołu weryfikującego aplikację firmy Roche znalazły się komentarze dotyczące wyboru wartości indeksów użyteczności przyjętych dla zdefiniowanych stanów modelu ekonomicznego. Generalnie, zespół zaakceptował źródło i przyjęte wartości, z dwoma wyjątkami: stan odpowiadający dalszemu (po 1 cyklu) leczeniu obinutuzumabem oraz stan dotyczący przeżycia bez progresji po zakończeniu aktywnego leczenia. W obu przypadkach zespół rekomendował obniżenie indeksu użyteczności. W wykonywanej dla warunków polskich analizie ekonomicznej powyższe sugestie zostały uwzględnione (patrz: *Aestimo 2014*).

Drugiego grudnia 2014 roku na stronie internetowej NICE ukazał się komunikat, w którym poinformowano, iż po konsultacjach dotyczących zastrzeżeń zawartych w ocenie uprzednio złożonej aplikacji, firma Roche przedstawiła nowe analizy ekonomiczne oraz zaproponowała nowy schemat dostępu pacjentów do terapii. Umożliwiło to przygotowanie przez NICE kolejnego projektu wytycznych, który do 6 stycznia 2015 roku będzie poddawany konsultacjom. Swoje uwagi mogą zgłaszać przedstawiciele podmiotu odpowiedzialnego, pracownicy służby zdrowia oraz obywatele. Według tego projektu obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem otrzyma pozytywną rekomendację w populacji dorosłych chorych z nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, ze schorzeniami współistniejącymi uniemożliwiającymi zastosowanie pełnej dawki fludarabiny, pod warunkiem spełnienia dwóch kryteriów (*NICE 2014a*):

- braku możliwości zastosowania u tych chorych terapii opartej na bendamustynie;
- podmiot odpowiedzialny zapewni obniżenie ceny leku do stopnia uzgodnionego w schemacie dostępu do leczenia.

Na stronach **HAS** podano z kolei, że obinutuzumab może mieć znaczący wpływ na wydatki pochodzące z ubezpieczenia społecznego, dlatego konieczne jest przeprowadzenie oceny medycznej i ekonomicznej tego leku (*HAS 2014*).

Australijska agencja **PBAC** odrzuciła wniosek o włączenie obinutuzumabu na listę leków refundowanych w leczeniu pacjentów z CLL podając jako przyczynę błędy w przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie ekonomicznej. Jednocześnie eksperci PBAC podkreślili pozytywny wpływ stosowania obinutuzumabu na wydłużenie czasu remisji choroby, przyczyniającego się do polepszenia jakości

życia pacjentów z CLL w podeszłym wieku. Podkreślono również zaangażowanie lekarzy, pacjentów oraz stowarzyszeń w proces wpisania leku na listę refundacyjną (*PBAC 2014*).

Data ostatniego wyszukiwania: 19 grudnia 2014 r.

1.5. Wybór populacji docelowej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego obinutuzumab jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z chlorambucylem u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny (*ChPL GAZYVARO 2014*). Jest to populacja zgodna z rejestracyjnym badaniem klinicznym *Goede 2014*.

W uzgodnionym programie lekowym wprowadzono natomiast dodatkowe ograniczenie na stan sprawności pacjentów wg WHO wynoszący 1. W badaniach klinicznych stan sprawności nie był kryterium włączenia, również sposób prezentacji nie umożliwia wyróżnienia wyników ze względu na stan sprawności (*Goede 2014*) i nie są dostępne dane na temat odsetka chorych w stanie WHO/ECOG = 1 z badania *Goede 2014* ani innych źródeł odpowiadających charakterystyce populacji docelowej. Wiadomo natomiast, że udział chorych z WHO 0-1 w badaniu *Goede 2014* wynosił 89% (*FDA 2013, FDA 2013a*), a zgodnie z interpretacją MZ w piśmie PLA.4600.60(6).2015.AD z dnia 1 kwietnia 2015 r. w sprawie uzgodnienia programu lekowego, ze względu na inne kryteria włączenia (współwystępowanie dodatkowych chorób), nie ma podstaw do obejmowania programem pacjentów ze stanem sprawności równym 0. Można zatem przyjąć, że chorzy włączeni do badania *Goede 2014* w przeważającej większości spełniają kryterium stanu sprawności wymagane do kwalifikacji do programu lekowego, gdyż w przypadku podgrupy 0-1 ze względu na współwystępowanie chorób dominować będą chorzy w stadium 1, a udział ze stanem sprawności 2-4 jest nieznaczny i uwzględnienie tej gorzej rokującej populacji w wynikach całościowych jest podejściem konserwatywnym.

Z powyższych powodów, oraz aby dodatkowo nie ograniczać dostępnych danych klinicznych w tej chorobie rzadkiej, w raporcie przyjęto definicję populacji docelowej zgodną z zapisami ChPL GAZYVARO. Jedynie w analizie wpływu na budżet podjęto próbę oszacowania liczebności populacji docelowej dla obinutuzumabu, uwzględniając kryterium sprawności wg WHO sformułowane w treści uzgodnionego programu lekowego.

1.6. Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego GAZYVARO jest wskazany do stosowania u dorosłych chorych z wcześniej nieleczoną białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny (*ChPL GAZYVARO 2014*).

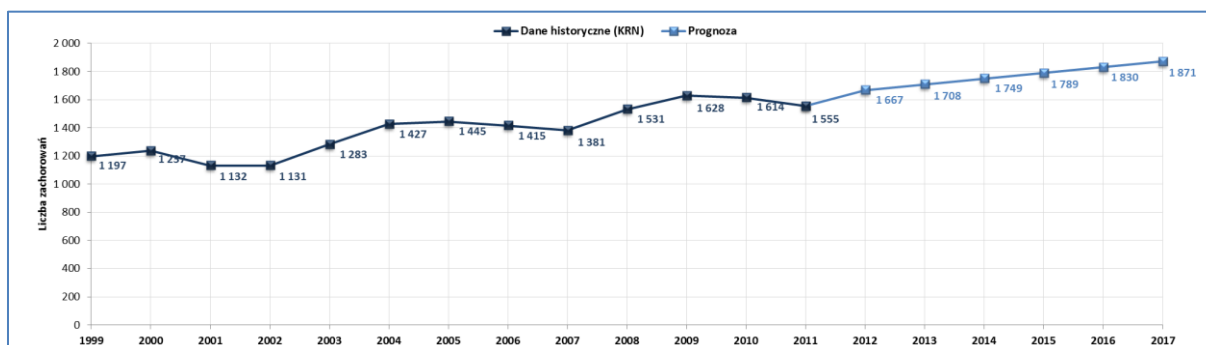
Oszacowanie liczebności populacji docelowej w 2014 roku ustalono w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy.

W celu obliczenia wielkości populacji docelowej przyjęto następujące założenia:

- za pomocą regresji liniowej wyznaczono ogólny trend liczby nowych zachorowań na białaczkę limfatyczną w Polsce i przeprowadzono ekstrapolację danych by oszacować zapadalność na białaczkę limfatyczną w Polsce w najbliższych latach,
- odsetek chorych z rozpoznaniem białaczki limfatycznej (C91) jaki stanowią chorzy z przewlekłą białaczką limfocytową (C91.1) oszacowano na podstawie badania ankietowego,
- odsetek chorych poddawanych leczeniu 1 linii (od razu po rozpoznaniu, po roku od rozpoznania, po 2 latach po rozpoznaniu oraz po przynajmniej 3 latach po rozpoznaniu) ustalono w oparciu o opinię ekspertów klinicznych specjalizujących się w hematologii i chorobach wewnętrznych,
- liczba chorych, u których występują przeciwskazania do terapii fludarabiną w pierwszej linii leczenia oraz odsetek chorych którzy otrzymają terapię opartą na obinutuzumabie ustalono zgodnie ze zdaniem klinicystów.

W pierwszym kroku mającym na celu oszacowanie liczby chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową kwalifikujących się do programu leczenia za pomocą obinutuzumabu było ustalenie liczby chorych na białaczkę limfatyczną w Polsce. Dane dotyczące rocznej zachorowalności na białaczkę limfatyczną zostały zaczerpnięte z internetowych raportów Krajowego Rejestru Nowotworów, który w latach 2010-2013 został usprawniony za sprawą projektu „Utworzenia pierwszej w Polsce informatycznej platformy naukowej do wymiany wiedzy o zagrożeniu nowotworami w Polsce”. Podczas realizacji projektu powstała centralna, ogólnopolska baza zachorowań na nowotwory, z której między innymi wyeliminowano podwójny zapis pacjentów w bazie oraz różnice w informacji o pacjencie wynikające z rozproszenia. W wyniku prognozowania na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów obejmujących okres od 1999 do 2011 roku wykonano liniową ekstrapolację liczby chorych na białaczkę limfatyczną w Polsce w okresie od 2012 do 2017 roku (*KRN 2014*).

Wykres 1. Prognoza liczby nowo zdiagnozowanych przypadków białaczki limficytowej (C91) w Polsce na podstawie KRN 2014.



Obliczona na podstawie KRN liczba chorych na białaczkę limficytną w 2014 roku wyniosła 1 749 chorych.

W kolejnym etapie należało uwzględnić udział chorych na przewlekłą białaczkę limficytną wśród chorych z rozpoznaniem białaczki limficytowej. Dane epidemiologiczne dotyczące przewlekłej białaczki limficytowej w Polsce zaczerpnięto z badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy. Celem ankiety było zebranie informacji na temat aktualnej praktyki klinicznej w kontekście leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką limficytną oraz możliwych zmian w systemie ochrony zdrowia w Polsce, spowodowanych wprowadzaniem refundacji preparatu GAZYVARO (obinutuzumab) w ramach programu lekowego obejmującego chorych wcześniej nieleczonej. Ankieta została przeprowadzona wśród sześciu specjalistów. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Szczegółowe wyniki badania ankietowego zostały dołączone w formie elektronicznej do składanego wniosku. Badanie ankietowe zostało przeprowadzone wśród ekspertów klinicznych na co dzień zajmujących się chorymi na przewlekłą białaczkę limficytną. W związku z tym otrzymane dane odzwierciedlają faktyczny stan praktyki lekarskiej w Polsce oraz są wiarygodnym źródłem informacji. Poza tym kwestionariusz ankietowy został starannie opracowany, tak by pozwolił udokumentować i usystematyzować wiedzę ekspercką dotyczącą wnioskowanego wskazania.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych [REDAKTOWANE] spośród chorych na białaczkę limficytną (C91) stanowią chorzy na przewlekłą białaczkę limficytną (C91.1). W niniejszym opracowaniu przyjęto średnią ważoną liczbę chorych leczonych w ośrodku eksperta z tych wartości, równą [REDAKTOWANE] odpowiadającą odsetkowi chorych z rozpoznaniem C91.1 spośród C91. W poniższej tabeli przedstawiono zapadalność na CLL w Polsce.

Tabela 3. Zapadalność na CLL w Polsce.

	2011	2012	2013	2014
Liczba chorych na C91	1 555	1 667	1 708	1 749
<i>Odsetek chorych z CLL (Badanie ankietowe)</i>				■
Zapadalność na CLL	■	■	■	■

W przypadku niespełnienia przez chorego na CLL kryteriów rozpoczęcia leczenia, opracowanych przez *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)*, pacjent może pozostać jedynie w obserwacji (*PUO 2013*). Zatem kolejnym kryterium jakie zostało uwzględnione była liczba chorych, którzy do roku od rozpoznania CLL poddawani są leczeniu 1 linii. Zdaniem polskich ekspertów klinicznych do leczenia 1 linii jest kwalifikowanych od ■ nowo zdiagnozowanych przypadków. Odsetki te zostały zważone liczbą nowo zdiagnozowanych chorych na CLL leczonych w ostatnim roku w poszczególnych ośrodkach. Otrzymana wartość ■ stanowi średni odsetek chorych, którzy rozpoczęli leczenie w pierwszej linii od razu po rozpoznaniu CLL.

Tabela 4. Liczba chorych z CLL poddawanych leczeniu 1 linii od razu po rozpoznaniu.

	2011	2012	2013	2014
Zapadalność na CLL	■	■	■	■
<i>Odsetek chorych z CLL poddawanych leczeniu 1 linii do roku od rozpoznania (Badanie ankietowe)</i>				■
Liczba chorych z CLL poddawanych leczeniu 1 linii od razu po rozpoznaniu	■	■	■	■

Liczba chorych z CLL, u których leczenie 1 linii zostało odroczone stanowi różnica corocznie nowo rozpoznanych przypadków CLL i liczby chorych z CLL, którzy otrzymują leczenie od razu po rozpoznaniu.

Tabela 5. Liczba chorych z CLL z odroczonym rozpoczęciem leczenia.

	2011	2012	2013	2014
Zapadalność na CLL	■	■	■	■
Liczba chorych z CLL poddawanych leczeniu 1 linii od razu po rozpoznaniu	■	■	■	■
Liczba chorych z CLL z odroczonym rozpoczęciem leczenia	■	■	■	■

Wskazania do rozpoczęcia leczenia u tej podgrupy chorych mogą pojawić się w późniejszym okresie. Ze względu na to, że przebieg kliniczny CLL jest bardzo zróżnicowany eksperci kliniczni określili odset-

ki chorych, rozpoczynających leczenie po pierwszym roku, po drugim roku oraz w kolejnych latach od diagnozy. W poniższej tabeli przedstawiono średnie ważone odsetki chorych, u których nowo rozpoznana CLL nie wymagała natychmiastowego leczenia obliczone w oparciu o wyniki badania ankietowego.

Tabela 6. Odsetki chorych z CLL, u których rozpoczęto leczenie 1 linii w późniejszym terminie (średnia ważona na podstawie badania ankietowego).

Parametr	Średnia ważona
po roku od zdiagnozowania CLL	██████
po 2 latach od zdiagnozowania	██████
po 3 i więcej latach od zdiagnozowania	██████

W 2014 roku liczbę chorych rozpoczynających leczenie po roku od rozpoznania stanowi iloczyn liczby chorych z odroczonym początkiem leczenia odpowiedni dla roku poprzedniego, czyli w tym przypadku 2013 oraz odsetka chorych (██████), którzy rozpoczynają leczenie po roku od diagnozy oszacowany na podstawie badania ankietowego. Liczbę chorych rozpoczynających leczenie po dwóch latach od rozpoznania stanowi iloczyn liczby chorych z odroczonym podjęciem leczenia odpowiedni dla 2012 roku (=2014-2), oraz odsetka chorych (██████), którzy rozpoczynają leczenie po dwóch latach od diagnozy oszacowanego na podstawie badania ankietowego. Założono, że liczebność populacji chorych z CLL poddanych leczeniu 1 linii po 3 lub więcej latach od zdiagnozowania CLL stanowi iloczyn liczby chorych z odroczonym leczeniem 1 linii odpowiedni dla trzech lat wstecz, czyli 2011 roku (=2014-3) oraz odsetka chorych (██████) rozpoczynających leczenie po przynajmniej 3 latach od diagnozy ustalonego w oparciu o wyniki badania ankietowego. Suma otrzymanych liczebności podgrup chorych z CLL rozpoczynających leczenie od razu po rozpoznaniu, w pierwszym, drugim i kolejnym roku od diagnozy stanowi całkowitą liczbę chorych otrzymujących leczenie 1 linii w danym roku.

Tabela 7. Łączna liczba chorych z CLL otrzymujących leczeni 1 linii w 2014 roku.

	2011	2012	2013	2014
Liczba chorych z CLL poddawanych leczeniu 1 linii od razu po rozpoznaniu	████	████	████	████
Liczba chorych z CLL z odroczonym rozpoczęciem leczenia	████	████	████	████
<i>Odsetek chorych rozpoczynających leczenie po roku od rozpoznania (Badanie ankietowe)</i>				██████
Liczba chorych rozpoczynających leczenie po roku od rozpoznania		████	████	████
<i>Odsetek chorych rozpoczynających leczenie po 2 latach od rozpoznania (Badanie ankietowe)</i>				██████

	2011	2012	2013	2014
Liczba chorych rozpoczynających leczenie po 2 latach od rozpoznania			■	■
<i>Odsetek chorych rozpoczynających leczenie po 3+ latach od rozpoznania (Badanie ankietowe)</i>				■
Liczba chorych rozpoczynających leczenie po 3+ latach od rozpoznania				■
Łączna liczba otrzymujących leczenie 1 linii w danym roku				■

Łączna liczba chorych z CLL, którzy otrzymają leczenie 1 linii w 2014 roku wyniesie 1 462 osoby. W kolejnym kroku należało ograniczyć liczebność populacji docelowej wyłącznie do chorych, u których w 1 linii nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny z powodu chorób współistniejących. Na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych obliczono średnią ważoną liczbą chorych w poszczególnych ośrodkach (■) i zastosowano ją do oszacowania populacji spełniającej niniejszy warunek.

Tabela 8. Liczba chorych z CLL, u których w 1 linii nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny.

	2014
Łączna liczba otrzymujących leczenie 1 linii w danym roku	■
<i>Odsetek chorych z CLL, u których w 1 linii nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny (Badanie ankietowe)</i>	■
Liczba chorych z CLL, u których w 1 linii nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny	■

Ponieważ uzgodniony program lekowy wprowadza dodatkowe kryterium odnoszące się do stanu sprawności chorych wg kryteriów WHO (ECOG = 1), zostało ono uwzględnione w oszacowaniu liczebności populacji docelowej.

Tabela 9. Liczba chorych z CLL w stanie ECOG = 1, u których w 1 linii nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny.

	2014
Łączna liczba chorych z CLL, u których w 1. linii nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny	■
<i>Odsetek chorych z CLL w stanie ECOG = 1 (FDA 2013, FDA 2013a)</i>	■
Liczba chorych z CLL w stanie ECOG = 1, u których w 1 linii nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny	■

Na tym poziomie oszacowania uwzględniono udział chorych z CLL, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do terapii lekiem GAZYVARO®. W oparciu o opinię ekspertów klinicznych ustalono, że udział chorych z CLL, którzy będą mogli otrzymywać obinutuzumab jest równy ■. Wartość ta stanowi

średnią ważoną z odpowiedzi ekspertów w badaniu ankietowym, gdzie wagą była liczba chorych z CLL zdiagnozowanych w poszczególnych ośrodkach. W poniższej tabeli przedstawiono sposób oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Tabela 10. Liczba chorych z CLL, kwalifikujących się do terapii opartej na obinutuzumabie.

	2014
Liczba chorych z CLL, u których w 1 linii nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny	■
<i>Odsetek chorych z CLL, kwalifikujących się do terapii opartej na obinutuzumabie (Badanie ankietowe)</i>	■
Maksymalna liczba chorych z CLL, kwalifikujących się do terapii opartej na obinutuzumabie	■

Maksymalna liczba chorych z CLL, kwalifikujących się do terapii opartej na obinutuzumabie w 2014 roku wynosi ■.

1.7. Opis ocenianej interwencji – GAZYVARO (obinutuzumab)®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 20.08.2014 roku (*ChPL GAZYVARO 2014*).

1.7.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania.

Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/14/937/001.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 23.07.2014.

1.7.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

1.7.3. Kod ATC

L01XC15.

1.7.4. Dostępne preparaty

GAZYVARO 1000 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Jedna fiolka z 40 ml koncentratu zawiera 1000 mg obinutuzumabu, co odpowiada stężeniu 25 mg/ml przed rozcieńczeniem.

1.7.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Obinutuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym typu II podklasy IgG1 skierowanym przeciwko CD20 i otrzymywanym poprzez humanizację mysiego przeciwciała macierzystego B-Ly1 i wytwarzanym z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA w linii komórkowej pochodzącej z jajnika chomika chińskiego.

Mechanizm działania

Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy IgG1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej. Przeciwciało to działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygenu przebłonowego CD20, na powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B, ale nie na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowo-

wych tkanek. Glikoinżynieria fragmentu Fc obinutuzumabu powoduje wzrost powinowactwa do receptorów FcγRIII komórek efektorowych, takich jak komórki NK (NK, z ang. *Natural killer*), makrofagi, monocyty w porównaniu z przeciwciałami, których nie modyfikowano metodami glikoinżynierijnymi.

Wchłanianie

Obinutuzumab podaje się we wlewach dożylnych, dlatego ocena wchłaniania nie ma zastosowania. Nie przeprowadzono badań oceniających inne metody podania. W oparciu o model populacyjny analizy farmakokinetycznej, u pacjentów z PBL po wlewie w dniu 1. szóstego cyklu, średnie C_{max} wyniosło 473,2 µg/ml a wartość $AUC(\tau)$ wyniosła 9516 µg•d/ml.

Dystrybucja

Po dożylnym podaniu objętość dystrybucji kompartmentu centralnego (2,76 l) jest zbliżona do objętości surowicy, co pokazuje, że dystrybucja może być w znacznym stopniu ograniczona do osocza i płynu śródmiąższowego.

Metabolizm

Nie przeprowadzono bezpośrednich badań nad metabolizmem obinutuzumabu. Przeciwciała eliminowane są w większości w drodze katabolizmu.

Eliminacja

Klirens obinutuzumabu u pacjentów z PBL w cyklu 6 wynosił w przybliżeniu 0,083 l/dobę, przy średnim okresie półtrwania $T (t_{1/2})$ 30,3 dnia. Eliminacja obinutuzumabu przebiega wg modelu klirensu zróżnicowanego w czasie z dwiema równoległymi ścieżkami klirensu: klirensiem liniowym i klirensiem nieliniowym z funkcją zmienną w czasie. Na początku leczenia dominującą ścieżką, którą jest eliminowana większość produktu leczniczego, jest klirens nieliniowy zmienny w czasie. W czasie trwania leczenia, klirens nieliniowy maleje, a dominującym staje się klirens liniowy. Wskazuje na model farmakokinetyczny TMDD (TMDD, z ang. *Target mediated drug disposition*), gdyż początkowa duża ilość komórek CD20 powoduje gwałtowny spadek ilości obinutuzumabu. Jednak kiedy większość komórek CD20 jest już związana z obinutuzumabem, wpływ modelu TMDD na jego farmakokinetkę maleje.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W modelu populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że płeć jest współzmienną, co tłumaczy zmienność pomiędzy pacjentami, o 22% większy klirens w stanie stacjonarnym (CL_{ss}) i o 18% większą objętość dystrybucji (V) u mężczyzn. Niemniej jednak, wyniki analizy populacyjnej wskazują, że różnice w ekspozycji nie są istotne (szacunkowa mediana AUC i C_{max} wynosiły odpowiednio 11282 µg•d/ml i 578,9 µg/ml u kobiet oraz 8451 µg•d/ml i 432.5 µg/ml u mężczyzn w cyklu 6) co wskazuje, że nie ma konieczności modyfikacji dawki w zależności od płci.

Szczególne grupy pacjentów

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Populacyjna analiza farmakokinetyczna obinutuzumabu wykazała, że wiek nie wpływał na farmakokinetykę obinutuzumabu. Nie zaobserwowano istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych obinutuzumabu wśród pacjentów poniżej 65 roku życia (n = 265), pacjentów w wieku 65-75 lat (n = 197) i pacjentów powyżej 75 roku życia (n = 128).

- *Dzieci i młodzież*

Nie przeprowadzono badań analizujących farmakokinetykę obinutuzumabu u dzieci i młodzieży.

- *Niewydolność nerek*

Populacyjna analiza farmakokinetyczna obinutuzumabu wykazała, że wartość klirensu kreatyniny nie wpływa na farmakokinetykę obinutuzumabu. Farmakokinetyka obinutuzumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek łagodnymi (klirens kreatyniny 50-89 ml/min., n = 306) lub umiarkowanymi (klirensem kreatyniny 30 do 49 ml/min, n = 72) była zbliżona do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny \geq 90 ml/min., n = 207). Dane farmakokinetyczne u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min.) są ograniczone (n = 5), dlatego nie można ustalić zaleceń odnośnie dawkowania.

- *Niewydolność wątroby*

Nie przeprowadzono formalnego badania farmakokinetycznego u pacjentów z niewydolnością wątroby.

1.7.6. Wskazania

GAZYVARO w skojarzeniu z chlorambucylem jest wskazany do stosowania u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (PBL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny.

1.7.7. Dawkowanie i sposób podawania

GAZYVARO należy podawać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, w miejscu, w którym natychmiast są dostępne środki do prowadzenia resuscytacji.

Dawkowanie

- *Profilaktyka zespołu rozpadu guza (ZRS)*

U pacjentów z dużą liczbą limfocytów ($> 25 \times 10^9/l$), w celu zmniejszenia ryzyka zespołu rozpadu guza jest zalecana profilaktyka, polegająca na odpowiednim nawodnieniu i podawaniu leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. *allopurinol*) na 12-24 godziny przed rozpoczęciem terapii (patrz punkt 1.7.9).

- *Profilaktyka i premedykacja – reakcje związane z wlewem*

Podczas dożylnego podawania produktu leczniczego GAZYVARO może wystąpić niedociśnienie tętnicze jako reakcja związana z wlewem. Z tego względu należy rozważyć przerwanie stosowania leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii i podczas każdego wlewu produktu leczniczego GAZYVARO, jak również w pierwszej godzinie po jego podaniu (patrz punkt 1.7.9).

Tabela 11. Premedykacja do podawania przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego GAZYVARO w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z wlewem.

Dzień cyklu leczenia	Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja	Podanie
Cykl 1: Dzień 1	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylnie ¹ Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ² Leki przeciwhistaminowe ³	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego GAZYVARO Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego GAZYVARO
Cykl 1: Dzień 2	Wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy dożylnie ¹ Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ² Leki przeciwhistaminowe ³	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego GAZYVARO Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego GAZYVARO
Cykl 1: Dzień 8, Dzień 15 Cykl 2-6: Dzień 1	Pacjenci, u których podczas poprzedniej infuzji wystąpiła reakcja związana z wlewem stopnia 3 LUB pacjenci ze stwierdzoną przed kolejnym wlewem liczbą limfocytów $>25 \times 10^9/l$ Wszyscy pacjenci Pacjenci, u których podczas poprzedzającego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem (stopnia co najmniej 1)	Kortykosteroidy dożylnie ¹ Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe ² Leki przeciwhistaminowe ³	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego GAZYVARO Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego GAZYVARO

¹ 100 mg prednizonu/prednizolonu lub 20 mg deksametazonu lub 80 mg metyloprednizolonu; nie należy stosować hydrokortyzonu, ponieważ produkt ten nie powoduje zmniejszenia częstości występowania reakcji związanych z wlewem;

² np. 1000 mg acetaminofenu/paracetamolu;

³ np. 50 mg difenhydraminy.

- **Dawka**

Zalecane dawki produktu leczniczego GAZYVARO przedstawia Tabela 4.

Cykl 1

Zalecaną dawkę 1000 mg produktu leczniczego GAZYVARO, podaje się w 1. - 2. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.

Do infuzji w 1.-2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania) i bez powtórzenia premedykacji, pod warunkiem zapewnienia właściwych warunków, odpowiedniego czasu i nadzoru personelu medycznego podczas trwania infuzji. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.

Cykle 2 do 6

Zalecana dawka 1000 mg produktu leczniczego GAZYVARO podawana w dniu 1. cyklu

Tabela 12. Dawkowanie produktu leczniczego GAZYVARO przez 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni.

Cykl	Dzień leczenia	Dawka produktu leczniczego GAZYVARO
Cykl 1	Dzień 1	100 mg
	Dzień 2 (lub kontynuacja Dnia 1)	900 mg
	Dzień 8	1000 mg
	Dzień 15	1000 mg
Cykl 2-6	Dzień 1	1000 mg

- **Czas trwania leczenia**

Sześć cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni.

- *Opóźnienie w przyjęciu lub pominięcie dawki*

W przypadku pominięcia przyjęcia planowanej dawki produktu leczniczego GAZYVARO należy podać ją w najbliższym możliwym czasie - nie należy czekać do zaplanowanego terminu podania kolejnej dawki. Planowa przerwa w leczeniu produktem GAZYVARO pomiędzy poszczególnymi kolejnymi dawkami powinna zostać zachowana.

- *Modyfikacja dawki podczas leczenia*

Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego GAZYVARO.

Szczególne grupy pacjentów

- *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 1.7.5).

- *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-89 ml/min), patrz punkt 1.7.5 Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego GAZYVARO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

- *Zaburzenia czynności wątroby*

Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego GAZYVARO u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma możliwości określenia szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.

- *Dzieci i młodzież*

Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego GAZYVARO u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Metoda podawania

Produkt leczniczy GAZYVARO jest przeznaczony do podawania dożylnego. Produkt leczniczy należy podawać po uprzednim rozcieńczeniu we wlewie dożylnym, przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną (patrz punkt 1.7.13). Nie należy podawać produktu w dożylnym wstrzyknięciu lub bolusie.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego GAZYVARO przed podaniem – patrz punkt 1.7.13

Instrukcja dotycząca prędkości wlewu – patrz Tabela 13.

Tabela 13. Dawkowanie produktu leczniczego GAZYVARO przez 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni.

Cykl	Dzień leczenia	Prędkość infuzji
Cykl 1	Dzień 1 (100 mg)	Podawać 25 mg/godzinę przez 4 godziny. Nie zwiększać prędkości wlewu
	Dzień 2 (lub kontynuacja Dnia 1) (900 mg)	Podawać 50 mg/godzinę Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę
	Dzień 8	Produkt można podawać z prędkością początkową wlewu 100 mg/godzinę i stopniowo zwiększać o 100 mg/godzinę co kolejne 30 min. do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę
	Dzień 15	
Cykl 2-6	Dzień 1	

Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z wlewami może wymagać czasowego przerwania podawania, zmniejszenia prędkości wlewu lub zakończenia leczenia produktem leczniczym GAZYVARO, w sposób określony poniżej (patrz punkt 1.7.9)

- **Stopień 4 (zagrożające życiu):** Należy bezwzględnie zakończyć wlew i leczenie produktem.
- **Stopień 3 (ciężkie):** Należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem), a jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki (patrz Tabela 13). Prędkość wlewu w dniu 1. można ponownie zwiększyć jedynie do 25 mg/godzinę po 1 godzinie. Należy bezwzględnie zakończyć wlew i całkowicie zakończyć leczenie produktem, jeżeli u pacjenta zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem stopnia 3.
- **Stopień 1-2 (łagodne do umiarkowanych):** Prędkość wlewu musi być zmniejszona a objawy leczone. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić, a jeżeli u pacjenta nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki (patrz Tabela 13). Prędkość wlewu w dniu 1. można ponownie zwiększyć jedynie do 25 mg/godzinę po 1 godzinie, jednak nie więcej.

1.7.8. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorku jednowodzian, Trehalozy dwuwodzian, Poloksamer 188, Woda do wstrzykiwań.

1.7.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Aby poprawić monitorowanie bezpieczeństwa stosowania i identyfikowanie biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie określić (podać) nazwę handlową podawanego produktu w historii choroby danego pacjenta.

Reakcje związane z wlewem

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy GAZYVARO należą reakcje związane z wlewem, występujące głównie podczas wlewu pierwszych 1000 mg produktu. U pacjentów, u których zastosowano skojarzone działania, aby zapobiec występowaniu reakcji związanych z infuzją (podanie odpowiednich glikokortykoidów, doustnych leków przeciwbólowych/przeciwhistaminowych, niestosowanie leków obniżających ciśnienie w godzinach porannych w dniu pierwszej infuzji oraz podawanie dawki w dniu 1. cyklu 1. przez dwa dni) w sposób określony w punkcie 1.7.7, zaobserwowano zmniejszoną częstość występowania reakcji związanych z wlewem każdego stopnia. Częstości występowania reakcji związanych z wlewem stopnia 3 i 4 (w oparciu o stosunkową małą liczbę pacjentów) były zbliżone przed i po zastosowaniu działań je zmniejszających. Należy stosować działania zmniejszające reakcje związane z wlewem (patrz punkt 1.7.7). Częstość występowania i nasilenie objawów niepożądanych związanych z wlewem, znacznie spada po podaniu pierwszego 1000 mg produktu, a u większości pacjentów reakcje związane z wlewem nie występują podczas kolejnych wlewów produktu leczniczego GAZYVARO.

U większości pacjentów reakcje związane z wlewem były łagodne do umiarkowanych i mogły być opanowane poprzez zmniejszenie prędkości pierwszego wlewu lub jego tymczasowe wstrzymanie. Niemniej jednak, istnieją doniesienia o reakcjach ciężkich i zagrażających życiu, wymagających leczenia objawowego. Reakcje związane z wlewem mogą być klinicznie nieodróżnialne od reakcji alergicznych, w których pośredniczą immunoglobuliny IgE (na przykład anafilaksja). Pacjenci z dużą masą guza, [np. duża liczba krążących komórek nowotworowych występuje u pacjentów z PBL ($> 25 \times 10^9/l$)] mogą być szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkich reakcji związanych z wlewem. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) i u pacjentów zarówno z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 70 ml/min) jak i z oceną > 6 punktów w skali

CIRS (CIRS, z ang. *Cumulative Illness Rating Scale*) jest zwiększone ryzyko reakcji związanych z wlewem, w tym także ciężkich reakcji związanych z wlewem.

Zgłoszono także przypadki wystąpienia zespołu uwalniania cytokin, związane z podawaniem produktu leczniczego GAZYVARO (w celu uzyskania informacji dotyczących profilaktyki – patrz punkt 1.7.7).

W przypadku wystąpienia reakcji związanej z wlewem należy postępować odpowiednio do stopnia jej nasilenia. W przypadku reakcji związanej z wlewem stopnia 4, należy bezwzględnie zakończyć wlew i leczenie produktem. W przypadku reakcji stopnia 3, należy tymczasowo wstrzymać wlew i zastosować leczenie odpowiednie do objawów. W przypadku reakcji związanych z wlewem stopnia 1-2, należy zmniejszyć prędkość wlewu i rozpocząć leczenie objawów. Po ustąpieniu wszystkich objawów wlew można wznowić, za wyjątkiem reakcji stopnia 4, z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej, a jeżeli u pacjenta nie wystąpią te same zdarzenia niepożądane o tym samym nasileniu, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki leczenia. W przypadku braku dobrej tolerancji poprzedniej dawki należy postępować zgodnie z instrukcją podawania dawki dla cyklu 1. dnia 1. i dnia 2. (patrz Tabela 13 w punkcie 1.7.7).

Należy bezwzględnie zakończyć stosowanie produktu GAZYVARO przypadku, gdy u pacjenta:

- wystąpią ostre, zagrażające życiu objawy ze strony układu oddechowego,
- wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 4 (czyli zagrażające życiu) lub
- powtórnie wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 3 – przedłużająca się i (lub) nawrotowa (po wznowieniu pierwszego wlewu lub podczas kolejnego wlewu).

Pacjentów z współistniejącymi chorobami serca lub płuc należy ściśle monitorować przez cały czas wlewu i po nim. Podczas wlewu produktu leczniczego GAZYVARO może dojść do wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Z tego względu należy rozważyć wstrzymanie leczenia przeciwnadciśnieniowego na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii oraz podczas każdego wlewu produktu GAZYVARO, a także przez pierwszą godzinę po jego podaniu. Pacjentów z wysokim ryzykiem przetłomu nadciśnieniowego, należy ocenić pod kątem korzyści i ryzyka wynikających z wstrzymania leczenia przeciwnadciśnieniowego.

Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaktyczne

U pacjentów leczonych produktem GAZYVARO zgłaszano występowanie reakcji anafilaktycznych. Nadwrażliwość i reakcje związane z wlewem mogą być trudne do odróżnienia. Jeżeli podczas wlewu podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości (np. objawy zazwyczaj występują po uprzedniej

ekspozycji na lek, a bardzo rzadko podczas pierwszego wlewu), wlew musi być przerwany i definitywnie zakończone leczenie. Nie wolno podawać produktu leczniczego pacjentom z nadwrażliwością na obinutuzumab zależną od IgE w wywiadzie (patrz punkt 1.7.8).

Zespół rozpadu guza (ZRG)

Podczas stosowania produktu GAZYVARO zgłaszano występowanie zespołu rozpadu guza (ZRG). Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem ZRG (np. pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ($>25 \times 10^9/l$) krążących komórek nowotworowych) powinni otrzymać odpowiednie leczenie zapobiegające lizie guza – leki hamujące wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinol) – i powinni być odpowiednio nawodnieni na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu produktu GAZYVARO (patrz punkt 1.7.7). W leczeniu ZRG należy uwzględnić wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, monitorowanie czynności nerek i bilans płynów oraz zapewnienie wspomagającego leczenia, w tym dializ, jeżeli są konieczne.

Neutropenia

Podczas leczenia produktem GAZYVARO zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu neutropenii, w tym neutropenii z gorączką. Pacjenci, u których wystąpiła neutropenia powinni być ściśle monitorowani, mieć wykonywane testy laboratoryjne aż do ustąpienia objawów. Jeżeli leczenie jest niezbędne, należy postępować zgodnie z miejscowo obowiązującymi wytycznymi i należy rozważyć zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów współistniejącego zakażenia należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy rozważyć opóźnienie podania kolejnej dawki produktu leczniczego GAZYVARO w przypadku wystąpienia ciężkiej, zagrażającej życiu neutropenii. U pacjentów z ciężką i długo trwającą neutropenią (> 1 tygodnia) zdecydowanie zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej przez cały okres leczenia aż do uzyskania 1 lub 2 stopnia nasilenia. Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową i przeciwgrzybiczą. Stwierdzono również przypadki późnej (występującej 28 dni po zakończeniu leczenia) lub przedłużającej się neutropenii (trwającej dłużej niż 28 dni po zakończeniu/przerwaniu leczenia). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) jest zwiększone ryzyko neutropenii.

Małopłytkowość

Podczas leczenia produktem GAZYVARO zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu małopłytkowości, w tym ostrą małopłytkowość (występującą w ciągu 24 godzin od infuzji). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) jest zwiększone ryzyko małopłytkowości.

Zgłaszano również przypadki krwotoków zakończonych zgonem u pacjentów w trakcie 1. cyklu leczenia. Nie ustalono wyraźnego związku pomiędzy małopłytkowością, a krwawieniami.

Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia małopłytkowości, zwłaszcza w trakcie pierwszego cyklu leczenia; należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne, aż do czasu ustąpienia małopłytkowości, a w przypadku małopłytkowości ciężkiej lub zagrażającej życiu należy rozważyć opóźnienie podania dawki produktu leczniczego GAZYVARO. Decyzję o przetoczeniu preparatów krwipochodnych (np. płytek) powinien podjąć lekarz prowadzący zgodnie z praktyką obowiązującą w danym ośrodku. Należy także rozważyć, zwłaszcza podczas pierwszego cyklu leczenia, zasadność jednocześnie stosowanych leków mogących pogarszać związany z małopłytkowością stan pacjenta, takich jak inhibitory płytek i leki przeciwzakrzepowe.

Pogorszenie przebiegu współistniejących chorób serca

Podczas leczenia produktem GAZYVARO u pacjentów z chorobami serca, arytmia (jak migotaniem przedsionków, tachyarytmia), występowały dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca. Wymienione zdarzenia mogą wystąpić jako reakcje związane z wlewem i mogą być zakończone zgonem. Dlatego pacjenci z chorobami serca w wywiadzie powinni być ściśle monitorowani. Należy również zachować ostrożność przy ich nawadnianiu, z uwagi na możliwość przewodnienia.

Zakażenia

Produktu leczniczego GAZYVARO nie należy podawać w przypadku czynnego zakażenia. Należy zachować ostrożność rozważając stosowanie produktu GAZYVARO u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie. Podczas leczenia i po zakończeniu terapii produktem GAZYVARO może dojść do ciężkich zakażeń bakteryjnych, grzybiczych nowych albo reaktywowanych zakażeń wirusowych. Zgłaszano przypadki zakażeń zakończonych zgonem. U pacjentów zarówno z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 70 ml/min) jak i z oceną > 6 punktów w skali CIRS jest zwiększone ryzyko zakażeń, w tym również ciężkich zakażeń.

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

U pacjentów leczonych przeciwciałami skierowanymi przeciwko CD20, w tym także produktem leczniczym GAZYVARO, może dojść do reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), co w niektórych przypadkach może prowadzić do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem GAZYVARO u wszystkich pacjentów należy

przeprowadzić badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Badania powinny co najmniej uwzględniać oznaczenie antygeny powierzchniowego HBV (HBsAg) i przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV (HBcAb). Powyższe badania, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, można uzupełnić oceną pozostałych markerów zakażenia. Nie należy stosować produktu GAZYVARO u pacjentów z czynnym zakażeniem HBV. Pacjenci, z pozytywnymi wynikami badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby powinni być skonsultowani przed rozpoczęciem leczenia przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych. Aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby, pacjentów tych należy monitorować i postępować zgodnie z lokalnymi standardami leczenia.

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. *Progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML)

U pacjentów leczonych produktem GAZYVARO zgłaszano przypadki wystąpienia postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii. U pacjentów, u których wystąpią nowe objawy neurologiczne lub zmiany w stosunku do wcześniej istniejącego stanu neurologicznego, należy rozważyć zachorowanie na PML. Objawy PML są niespecyficzne i mogą różnić się w zależności od zajętego obszaru mózgu. Często występują objawy motoryczne ze zmianami w drodze korowo-rdzeniowej (np. osłabienie mięśni, paraliż, zaburzenia czucia), objawy mózdkowe, czy zaburzenia pola widzenia. Mogą wystąpić niektóre z objawów podmiotowych i (lub) przedmiotowych uznawane za objawy „korowe” (takie jak afazja czy zaburzenia wzrokowej orientacji przestrzennej). Badanie w celu wykrycia PML obejmuje m.in. konsultację neurologiczną, obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego (MRI), nakłucie lędźwiowe (badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa Johna Cunninghama). Leczenie produktem GAZYVARO należy wstrzymać w okresie przeprowadzania badań na występowanie PML i bezwzględnie zakończyć w przypadku potwierdzenia rozpoznania PML. Ponadto, należy rozważyć zakończenie lub ograniczenie jednocześnie stosowanej chemioterapii lub terapii immunosupresyjnej. Pacjenta należy skierować do neurologa w celu oceny i leczenia PML.

Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa uodporniania żywymi lub atenuowanymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem GAZYVARO, dlatego szczepienia szczepionkami z żywymi wirusami nie są zalecane podczas terapii produktem GAZYVARO lub u pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów B.

- *Ekspozycja wewnątrzmaciczna na obinutuzumab i szczepienia noworodków szczepionkami z żywymi wirusami*

Z powodu potencjalnego zmniejszenia liczby limfocytów B u noworodków, związanego z ich ekspozycją wewnątrzmaciczną na obinutuzumab, noworodki powinny być monitorowane pod kątem zmniejszenia liczby limfocytów B i nie powinny otrzymywać szczepionek z żywymi wirusami dopóki nie stwierdzi się powrotu liczby limfocytów do wartości prawidłowych (patrz punkt 1.7.10).

1.7.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zawsze stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia produktem leczniczym GAZYVARO i przez 18 miesięcy po zakończeniu terapii tym produktem.

Ciąża

W badaniu reprodukcji na makakach jawańskich nie wykazano toksycznego wpływu produktu leczniczego GAZYVARO na zarodek/płód lub teratogenności. U młodych liczba limfocytów B wracała do wartości prawidłowych, a czynność układu immunologicznego powróciła w ciągu 6 miesięcy po porodzie.

Ponadto, stężenie obinutuzumabu w surowicy krwi u młodych było podobne do stężeń u ich matek w 28 dniu po porodzie, co sugeruje, że obinutuzumab przenika przez łożysko.

Nie ma danych, dotyczących użycia obinutuzumabu u ciężarnych kobiet.

Nie należy stosować produktu leczniczego GAZYVARO u kobiet w ciąży, chyba że możliwe korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

W przypadku ekspozycji płodu na produkt leczniczy GAZYVARO należy spodziewać się zmniejszenia liczby limfocytów B u noworodka, co jest związane z właściwościami farmakologicznymi produktu.

Wskutek tego noworodki powinny być monitorowane pod kątem deplecji limfocytów B a szczepienia z użyciem szczepionek zawierających żywe wirusy powinny być opóźnione do momentu powrotu u dziecka liczby limfocytów do wartości prawidłowych (patrz punkt 1.7.9)

Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach wykazano, że obinutuzumab przenika do mleka matki.

Ze względu na to, że immunoglobuliny ludzkie IgG przenikają do mleka matki, a ryzyko ich wchłaniania i szkodliwości dla niemowlęcia jest nieznane, należy zalecić pacjentkom zakończenie karmienia piersią podczas leczenia produktem GAZYVARO i przez 12 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu.

Płodność

Nie przeprowadzono specyficznych badań na zwierzętach pod kątem wpływu obinutuzumabu na płodność. Nie zaobserwowano działań niepożądanych na męskie lub żeńskie narządy rozrodcze w badaniach toksyczności dawki wielokrotnej u makaków jawańskich.

1.7.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Interakcje farmakokinetyczne

Obinutuzumab nie jest substratem, inhibitorem ani induktorem cytochromu P450 (CYP450), transferaz urydyno bifosfoglukuronowych (UGT) i nośników takich jak glikoproteina P.

W związku z tym nie należy się spodziewać interakcji farmakokinetycznej z lekami, o których wiadomo, że są metabolizowane przez te enzymy.

Interakcje farmakodynamiczne

Szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy nie są zalecane w czasie leczenia i przed powrotem liczby limfocytów B do wartości prawidłowych, z powodu immunosupresyjnego działania obinutuzumabu (patrz punkt 1.7.9)

Leczenie skojarzone obinutuzumabem i chlorambucylem może nasilać neutropenię (patrz punkt 1.7.9).

1.7.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

GAZYVARO nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Reakcje związane z wlewem często występują w czasie pierwszego wlewu i dlatego pacjentom, u których występują reakcje związane z wlewem należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu ich ustąpienia.

1.7.13. Specjalne środki dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Sposób rozcieńczenia

Produkt leczniczy GAZYVARO powinien być przygotowywany przez fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej. Nie wstrząsać fiolką.

Pobrać 40 ml koncentratu z fiolki i rozcieńczyć w torebce infuzyjnej z chlorku poliwinylu (PCW) lub w niezawierającej PCW (bez PCW) torebce z poliolefin, zawierającej roztwór do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu. W celu odróżnienia torebek infuzyjnych dla początkowej dawki 1000 mg, zaleca się stosowanie torebek w różnych rozmiarach: jedna dla dawki 100 mg na dzień 1. cyklu 1, druga dla dawki 900 mg na dzień 1. (kontynuacja) lub dzień 2. cyklu 1. W celu przygotowania 2 torebek infuzyjnych, należy pobrać 40 ml koncentratu z fiolki i rozcieńczyć 4 ml koncentratu w 100 ml torebce infuzyjnej z PCW lub z poliolefin bez PCW zawierającej roztwór do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu., a pozostałe 36 ml w 250 ml torebce infuzyjnej z PCW lub z poliolefin bez PCW, zawierającej roztwór do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu. Każdą torebkę infuzyjną należy wyraźnie oznaczyć.

Dawka produktu leczniczego GAZYVARO, którą należy podać	Wymagana objętość koncentratu produktu GAZYVARO	Rozmiar torebki infuzyjnej z PCW lub poliolefin bez PCW
100 mg	4 ml	100 ml
900 mg	36 ml	250 ml
1000 mg	40 ml	250 ml

Nie stosować innych środków rozcieńczających, takich jak 5% roztworu glukozy.

Torebkę należy delikatnie odwrócić w celu wymieszania zawartości i uniknięcia nadmiernego pienienia. Rozcieńczonego roztworu nie należy potrząsać ani zamrażać.

Przed podaniem leków parenteralnie należy sprawdzić wzrokowo, czy przygotowany do infuzji produkt leczniczy nie zawiera cząstek stałych i czy nie zmienił zabarwienia.

Nie obserwowano niezgodności między produktem leczniczym GAZYVARO w stężeniu od 0,4 mg/ml do 20 mg/ml po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) i:

- torebkami z polichlorku winylu (PCW) lub polietylenu (PE), lub polipropylenu lub poliolefin,
- zestawami do infuzji z PCW lub poliuretanu (PUR), lub PE,
- opcjonalnymi filtrami w linii infuzyjnej z powierzchnią kontaktującą się z produktem leczniczym wykonaną z polieterosulfonu (PES), z trójnikiem z kurkami zamykającymi z poliwęglanu (PC) i z cewnikami wykonanymi z polieterouretanu.

Usuwanie

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

1.7.14. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie żadna postać obinutuzumabu nie jest refundowana w warunkach polskich (MZ 19/12/2014).

1.8. Dobór komparatorów – uzasadnienie wyboru

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego obinutuzumab jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z chlorambucylem u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny (*ChPL GAZYVARO 2014*).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMiT 04/01/2010*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. **istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię**.

W polskich wytycznych PUO określono, że jeżeli wiek chorego, stan ogólny lub stwierdzone dodatkowe obciążenia nie pozwalają na pełnodawkową immunochemioterapię, zastosować można (*PUO 2013*):

- chlorambucyl w monoterapii;
- schemat FCR-lite (rytuksymab, zredukowane dawki fludarabiny i cyklofosfamidu);
- fludarabinę z cyklofosfamidem;
- bendamustynę w monoterapii;
- fludarabinę w monoterapii;
- wyłącznie leczenie objawowe.

Amerykańskie, wytyczne postępowania klinicznego (*NCCN 3.2014*) dla pacjentów w wieku > 70 roku życia lub młodszych ze schorzeniami współistniejącymi jako metodę z wyboru podają leczenie skojarzone obinutuzumabem z chlorambucylem, natomiast wśród pozostałych schematów chemioterapii wymieniają (kolejność proponowanych schematów chemioterapii odzwierciedla siłę ich rekomendacji):

- Rytuksymab z chlorambucylem;
- Bendamustynę z lub bez rytuksymabu;
- Cyklofosfamid z prednizonem z lub bez rytuksymabu;

- Rytuksymab w monoterapii (w Europie rytuksymab zarejestrowany jest tylko w skojarzeniu z chemioterapią – *ChPL MabThera 2014*);
- Fludarabinę z lub bez rytuksymabu;
- Kladrybinę w monoterapii;
- Chlorambucyl w monoterapii.

Z kolei dla grupy pacjentów osłabionych, z istotnymi schorzeniami współistniejącymi, nie tolerujących analogów purynowych, jako opcje terapeutyczne, obok obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem stanowiące leczenie z wyboru, wymieniają:

- Rytuksymab z chlorambucylem;
- Rytuksymab w monoterapii (w Europie rytuksymab zarejestrowany jest tylko w skojarzeniu z chemioterapią – *ChPL MabThera 2014*);
- Pulsy glikokortykosteroidów;
- Chlorambucyl w monoterapii.

W dokumencie ESMO z roku 2011 (*Eichhorst 2011*) eksperci wymieniają populację w umiarkowanym stopniu sprawności (z ang. *slow-go*), w której pod warunkiem stwierdzenia wskazań do rozpoczęcia leczenia, chemioterapią z wyboru jest monoterapia chlorambucylem.

Ze względu na liczne schematy chemo- i immunochemioterapii możliwe do zastosowania w populacji docelowej przy wyborze komparatorów uwzględniono udziały poszczególnych technologii alternatywnych stosowanych w polskiej praktyce klinicznej (ankieta przeprowadzona wśród polskich ekspertów, załączona do niniejszej analizy w formie dokumentu elektronicznego) oraz możliwość przeprowadzenia wiarygodnego porównania (w przypadku braku bezpośrednich badań RCT – porównania pośredniego przez wspólny komparator- rytuksymab z chlorambucylem lub chlorambucyl).

Odnaleziono tylko jedno badanie RCT dotyczące zastosowania obinutuzumabu w populacji dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Umożliwia ono wiarygodne porównanie obinutuzumabu w skojarzeniu z chlorambucylem versus rytuksymab z chlorambucylem (rekomendowana na pierwszym miejscu optymalna technologia alternatywna, jednocześnie najczęściej stosowana w ocenianym wskazaniu) oraz chlorambucyl w monoterapii. Jednak celem oceny możliwości porównania pośredniego z innymi potencjalnymi komparatorami (mającymi co najmniej 3% udziałów w polskich warunkach) – innymi schematami opartymi na rytuksymabie: FCR-lite (rytuksymab, zredukowane dawki fludarabiny i cyklofosfamidu), rytuksymab z cyklofosfamidem i prednizo-

nem, rytuksymab z bendamustyną oraz bendamustyną w monoterapii i chlorambucylem + prednizon, przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny badań z randomizacją.

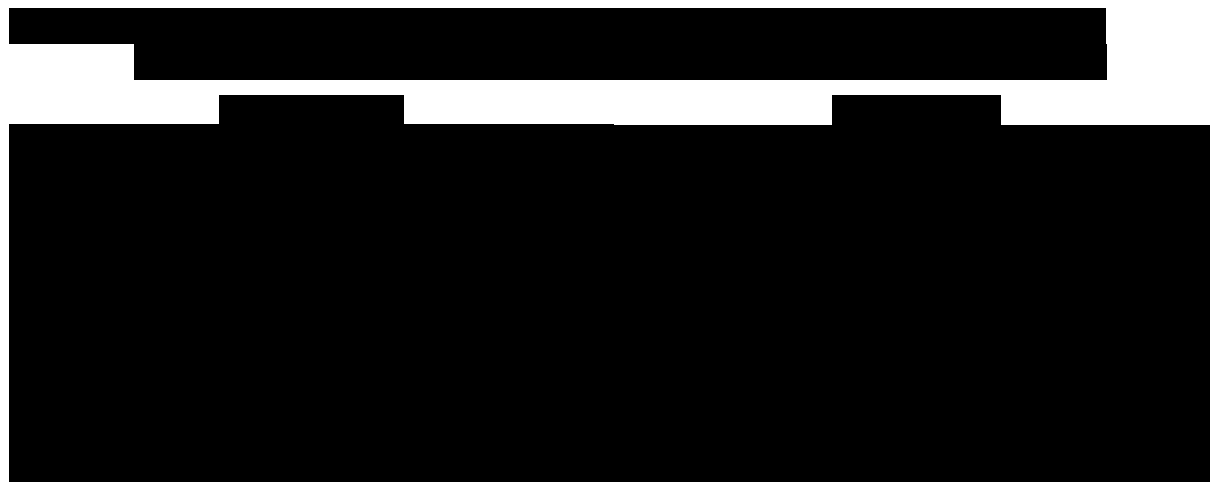
Nie odnaleziono prób klinicznych pozwalających na wiarygodne porównanie pośrednie obinutuzumabu z pozostałymi rozpatrywanymi komparatorami, co potwierdził także raport weryfikacyjny NICE (NICE 2014). Opis wyszukiwania badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego, zastosowaną strategię oraz listę analizowanych badań wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku (rozdziały 3.2, 0, 0).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów wraz z oceną możliwości wykonania porównania pośredniego i udziałami poszczególnych schematów w polskich warunkach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Uzasadnienie doboru komparatorów (schematy obejmujące co najmniej 3% pacjentów, w kolejności według udziałów).

Schemat leczenia	Komparator	Udziały w Polsce na podstawie ankiety wśród ekspertów	Uwagi
Rytuksymab z chlorambucylem	TAK	■	Jeden z dwóch komparatorów obecnych w bezpośrednim porównaniu w ramach badania RCT, umożliwiającego wiarygodną porównawczą ocenę skuteczności – optymalna technologia alternatywna, jednocześnie najczęściej stosowana w ocenianym wskazaniu
FCR-lite (rytuksymab, zredukowane dawki fludarabiny i cyklofosfamidu)	NIE	■	Brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego.
Rytuksymab z cyklofosfamidem i prednizonem	NIE	■	Brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego.
Rytuksymab z bendamustyną	NIE	■	Brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego – próba <i>MaBLE</i> (doniesienia konferencyjne <i>Leblond 2012, Leblond 2013</i>) porównująca rytuksymab z chlorambucylem vs rytuksymab z bendamustyną nie została opublikowana w pełnym tekście, a doniesienie konferencyjne dotyczy tylko analizy <i>interim</i> , nie przedstawiono danych dotyczących przeżycia całkowitego lub bez progresji choroby, co uniemożliwia porównanie pośrednie. Wstępne wyniki wskazują natomiast na brak różnic między ocenianymi schematami w zakresie odpowiedzi na leczenie.
Chlorambucyl w monoterapii	TAK	■	Jeden z dwóch komparatorów obecnych w bezpośrednim porównaniu w ramach badania RCT, umożliwiającego wiarygodną porównawczą ocenę skuteczności.
Chlorambucyl + prednizon	NIE	■	Brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego.
Bendamustyna w monoterapii	NIE	■	Brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego – w badaniu <i>Knauf 2009</i> (publikacje <i>Knauf 2009, Knauf 2012</i> ; doniesienia <i>Knauf 2009a, Knauf 2010</i>) porównującym bendamustynę z chlorambucylem nie sprecyzowano wymaganych kryteriów odnośnie występowania chorób współistniejących, z powodu których nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Ponadto ocenie poddano młodszych pacjentów (o medianie wieku około 63 lat), zatem prawdopodobieństwo wystąpienia u nich przeciwwskazań do terapii fludarabiną należy uznać za mniejsze w porównaniu do pozostałych badań. Z tego powodu uznano, że porównanie pośrednie z bendamustyną będzie wiązało się ze zbyt dużymi ograniczeniami.

W celu określenia komparatorów dla ocenianej technologii medycznej, przeanalizowano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych (patrz także: Rozdział 1.6). Na podstawie odpowiedzi sześciu ekspertów, obliczono średnie ważone udziały terapii najczęściej stosowanych w leczeniu populacji docelowej dla obinutuzumabu.



Zgodnie z danymi uzyskanymi od ekspertów klinicznych, należy oczekiwać, że terapia z udziałem obinutuzumabu zastępować będzie głównie schematy: rytuksymab z chlorambucylem ([redacted]) oraz FCR-lite ([redacted]).

Biorąc pod uwagę liczne schematy leczenia możliwe do zastosowania w populacji docelowej, uwzględniając ich udziały, możliwość porównawczej oceny na podstawie bezpośredniego badania RCT oraz brak możliwości wykonania wiarygodnego porównania pośredniego z innymi schematami, jako komparatory wybrano **rytuksymab z chlorambucylem** oraz **chlorambucyl w monoterapii** (łącznie obejmują [redacted]). Należy zaznaczyć, że w wytycznych NCCN rytuksymab z chlorambucylem wymieniany jest jako optymalny schemat pierwszego wyboru (po obinutuzumabie), komparator ten zatem reprezentuje również inne dostępne formy immunochemioterapii (skojarzenia rytuksymabu z innymi chemioterapiami) i może być traktowany jako **optymalna technologia alternatywna i jednocześnie najczęściej stosowana w ocenianym wskazaniu w polskich warunkach**.

1.9. Dobór punktów końcowych

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL), z uwagi na swój charakter skraca przeżycie pacjentów oraz za sprawą objawów klinicznych i stosowanego leczenia, w znaczący sposób wpływa na komfort życia chorych. Biorąc pod uwagę powyższe informacje, za główne punkty końcowe należy przyjąć przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*). Dodatkowo należy ocenić również punkty końcowe opisujące obiektywną odpowiedź na leczenie oraz remisję molekularną, przeżycie bez zdarzeń typu progresja lub nawrót, zgon, kolejna linia leczenia oraz czas do kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego. Należy uwzględnić również jakość życia, jako parametr istotny u pacjentów onkologicznych w stadium choroby zaawansowanej poddawanych aktywnemu leczeniu. Oddzielnej, szerokiej oceny wymaga bezpieczeństwo leczenia.

W analizie ekonomicznej zastosować należy jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality Adjusted Life Years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 04/01/2010).

1.10. Zakres analiz

1.10.1. Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania obinutuzumabu (GAZYVARO®) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (CLL), u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Zostanie ona przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4. stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 04/01/2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – obinutuzumab w skojarzeniu z chlorambucylem, podawany w zarejestrowanym schemacie dawkowania;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – rytuksymab z chlorambucylem oraz chlorambucyl w monoterapii;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie bez zdarzeń (progresja lub nawrót, zgon, kolejna linia leczenia), czas do kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego, odpowiedź na leczenie, w tym remisja molekularna, jakość życia i bezpieczeństwo.

Ponadto wskazane jest przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej

skiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Biorąc pod uwagę, że względu na małą liczbę pacjentów z CLL choroba ta jest uważana za rzadko występującą, a produkt GAZYVARO uznano za lek sierocy (EMA 2014), należy oczekiwać ograniczeń związanych z małą liczbą dostępnych prób klinicznych.

1.10.2. Analiza ekonomiczna

Z uwagi na istotny wpływ rozważanego problemu zdrowotnego zarówno na jakość jak i długość życia chorych, ocenę ekonomiczną produktu leczniczego GAZYVARO® należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). Zaleca się rozważanie zyskanych lata życia (LYG) jako dodatkowej miary efektu. W myśl zaleceń Agencji Oceny Technologii Medycznych, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywni horyzont czasowy, gdyż wyniki i koszty leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 04/01/2010). W przypadku stwierdzenia braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi komparatorami należy rozważyć przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu GAZYVARO® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach oddzielnego wariantu należy zastosować także perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

Należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących zastosowania obinutuzumabu we wskazaniu leczenia CLL oraz przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu farmakoekonomicznym. W celu porównania metodyki i wyników przeprowadzonej analizy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu, należy wykonać przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dla obinutuzumabu we wskazaniu przewlekłej białaczki limfocytowej.

Jeżeli będzie to możliwe, wskazane będzie wykonać adaptację modelu farmakoekonomicznego, którego założenia zostały już ocenione i zweryfikowane w procesie refundacyjnym w Wielkiej Brytanii (*NICE 2014*).

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać aktualne polskie Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, przygotowane przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 04/01/2010*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*).

1.10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Zgodnie z celem raportu, jakim jest ocena zasadności refundacji preparatu GAZYVARO® w ramach uzgodnionego programu lekowego, analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) zakładający brak dostępności leczenia obinutuzumabem jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu GAZYVARO® w wykazie leków refundowanych stosowanych w uzgodnionym programie lekowym.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych, należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do uzgodnionego programu lekowego z zastosowaniem leku GAZYVARO®. W celu oszacowania przyszłej pozycji rynkowej wnioskowanej technologii zalecane jest przeprowadzenie ankiety wśród polskich ekspertów z zakresu hematologii.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia zaawansowanego w Polsce, opierając się na dostępnych danych z badań rynku, rejestrów i/lub danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonej ankiety.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 04/01/2010*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań

niepożądanych, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

2. Piśmiennictwo

- AOTMiT
04/01/2010** Zarządzenie nr 1/2010 prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. Dostępne online pod adresem:
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1_04012010.pdf
Data ostatniego dostępu: 05.08.2014 r.
- Aestimo 2014** Kaczor P, Kowal P, Rolka M, Kaczyński Ł, Niewiara Ł, Pisarczyk K, Pawlik D, Wójcik R. GAZYVARO® (obinutuzumab) w skojarzeniu z chlorambucylem w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej. Analiza ekonomiczna. Aestimo, Kraków 2014.
- AHS 2014** Alberta Health Service. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-007 Version 3. CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA
Effective Date: October, 2014. Dostępne online pod adresem:
<http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe007.pdf>
Data ostatniego dostępu: 10.12.2014 r.
- BCSH 2012** Oscier D, Dearden C, Erem E, Fegan Ch, Follows G, Hillmen P, Illidge T, Matutes E, Milligan DW, Pettitt A, Schuh A, Jennifer Wimperis A, Writing group: On behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. British Journal of Haematology, 2012, 159: 541–564
- ChPL GAZYVARO
2014** 20/08/2014 GAZYVARO - EMEA/H/C/002799 - Charakterystyka produktu leczniczego
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf
Data ostatniego dostępu: 10.12.2014 r.
- ChPL Leukeran
2014** 31/01/2014, Charakterystyka Produktu Leczniczego Leukeran 2 mg, tabletki powlekane.
Dostępne online pod adresem:
http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/adm/charakterystyka/2014-01-31_pl-spc-chlorambucil-2mg-tablet-clean.pdf
Data ostatniego dostępu: 10.12.2014.
- ChPL MabThera
2014** 19/11/2014 MabThera-EMEA/H/C/000165 -II/0089 – Charakterystyka produktu leczniczego.
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf
Data ostatniego dostępu: 10.12.2014 r.
- Eichhorst 2011** Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 1; 2011;22(Supplement 6):vi50–vi54.
- EMA 2014** EPAR summary for the public. GAZYVARO (obinutuzumab).
Dostępne online pod adresem:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002799/WC500171597.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.11.2014 r.
- FDA 2013** CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. MEDICAL REVIEW(S). Obinutuzumab (Gazyva). Dostępne on-line pod adresem:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/125486Orig1s000MedR.pdf.
Data ostatniego dostępu: 07 maja 2015 r.

- FDA 2013a** CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. CROSS DISCIPLINE TEAM LEADER REVIEW. Obinutuzumab (Gazyva). Dostępne on-line pod adresem:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/125486Orig1s000CDTL.pdf.
Data ostatniego dostępu: 07 maja 2015 r.
- FDA 2013b** FDA NEWS RELEASE. FDA approves Gazyva for chronic lymphocytic leukemia. 2013. Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm373209.htm>
Data ostatniego dostępu: 10.10.2014 r.
- HAS 2014** Haute Autorité de Santé. 17.09.2014 r. Décision n° 2014.0184/DC/SEESP. Dostępne on-line pod adresem:
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/c_2014_0184_gazyvaro.pdf
Data ostatniego dostępu: 10.10.2014 r.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Knauf 2009** Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke H-J, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, Tremmel L, Merkle K, Montillo M. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4378-4384.
- Knauf 2009a** Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, Liberati A, et al. Bendamustine in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia -Consistent Superiority Over Chlorambucil in Elderly Patients and Across Clinically Defined Risk Groups. *Blood.* 2009;114:abstrakt 2367.
- Knauf 2010** Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, Liberati A, et al. Bendamustine Induces Higher Remission Rates, Prolongs Progression Free Survival as Well as Time to Next Treatment, and Improves Overall Survival for Patients In Complete Remission without Compromising Quality of Life When Compared to Chlorambucil In First Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. 2010;116: abstrakt 2449.
- Knauf 2012** Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke H-J, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, Merkle K, Montillo M. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: Updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol.* 2012;159(1):67-77.
- KRN 2014** Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostępne online pod adresem:
<http://onkologia.org.pl/projekcie/>
Data ostatniego dostępu: 26.11.2014 r.
- Leblond 2012** Leblond V, Laribi K, Ilhan O, Aktan M, et al. Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for treating patients with chronic lymphocytic leukemia: interim results of phase IIIB study (mable). *Blood.* 2012;120(21).
- Leblond 2013** Leblond V, et al. Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for treating patients with chronic lymphocytic leukemia: interim results of the MaBLE study. *New Evidence in Oncology.* 2013;19:91-93.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i

ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

MZ 19/12/2014

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.

Dostęp on-line: <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-grudnia-2014-r.-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow,-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-dzien-1-stycznia-2015-r>.

Data ostatniego dostępu: 19 grudzień 2014 rok

NCCN 5.2014

NCCN Guidelines Version 5.2014 CLL/SLL z dnia 28 października 2014 r.

Dostępne online pod adresem:

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf

Data ostatniego dostępu 10 grudnia 2014 r.

NICE 2014

Leukaemia (chronic lymphocytic) - obinutuzumab (with chlorambucil, 1st line) [ID650].

NICE. Dostępne on-line pod adresem:

<http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG451>

Data ostatniego dostępu: 10.10.2014 r.

NICE 2014a

NICE set to recommend another leukaemia drug. NICE has issued further draft guidance for consultation that recommends obinutuzumab, marketed by Roche as Gazyvaro, for some people with untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL).

Dostępne on-line pod adresem:

<http://www.nice.org.uk/news/press-and-media/nice-set-to-recommend-another-leukaemia-drug>

Data ostatniego dostępu: 10.12.2014 r.

PBAC 2014

Public Summary Document (PSD) July 2014 PBAC Meeting. Obinutuzumab, solution for IV infusion, 1000 mg/40 mL, Gazyva®, Roche Products Pty Ltd. Dostępne online pod adresem:

<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/obinutuzumab-psd-07-2014>

Data ostatniego dostępu: 10.12.2014 r.

PUO 2013

Warzocha K. Przewlekła białaczka limfocytowa w: Krzakowski M. Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, VM Media Sp. z o.o., Gdańsk 2013: 823-834.

Robak 2014

Robak T. Przewlekłe białaczki limfatyczne. W Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014: 1686-1690.

SMC 2014

Advice following full submission: obinutuzumab (GAZYVARO®). Scottish Medicine-Consortium

https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1008_14_obinutuzumab_Gazyvaro/obinutuzumab_Gazyvaro

Data ostatniego dostępu: 10.12.2014 r.

Szmigielska-Kapłon 2005

Szmigielska-Kapłon A, Robak T. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej na podstawie aktualnych wyników badań klinicznych. Onkologia w Praktyce Klinicznej. 2005;1(3):141-50.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Uzgodniony program lekowy

Tabela 15. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą białaczką limfocytową CD20+ spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej brak wcześniejszego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej; przeciwwskazania (z powodu chorób współistniejących) do leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny; parametry: <ol style="list-style-type: none"> CrCl (Creatine Clearance): > 30 ml/min oraz <70 ml/min lub liczba punktów wg skali CIRS > 6; stan sprawności według WHO: 1; obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia wg propozycji International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating (The National Cancer Institute-Working Group (WCLI.); ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HBcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HBcAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych. <p>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu</p> <ol style="list-style-type: none"> aktywność. AST lub ALT przekraczająca ponad 5 razy wartość górnej granicy normy; stężenie bilirubiny przekraczające 3 razy wartość górnej granicy normy; niewydolność co najmniej jednego narządu/układu oceniona na 4 wg klasyfikacji CIRS, z wyjątkiem zaburzeń oczu, uszu, nosa, 	<p>Dawkowanie obinutuzumabu</p> <p>1) Cykl 1</p> <p>Zalecaną dawkę obinutuzumabu - 1000 mg - podaje się w 1.-2. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Do infuzji w 1.-2. dniu cyklu należy przygotować dwie torebki infuzyjne (100 mg na dzień 1. i 900 mg na dzień 2.). Jeżeli podczas podawania pierwszej torebki nie było przerw ani konieczności modyfikacji prędkości podawania, drugą torebkę można podać tego samego dnia (bez konieczności opóźnienia podania), pod warunkiem, że podczas trwania infuzji zapewnione są właściwe warunki, odpowiedni czas i nadzór personelu medycznego. W przypadku jakichkolwiek zmian w prędkości infuzji lub wystąpienia przerw podczas podawania pierwszych 100 mg, drugą torebkę z produktem leczniczym należy podać następnego dnia.</p> <p>2) Cykle 2-6</p> <p>Zalecaną dawkę obinutuzumabu -1000 mg podaje się w 1. dniu cyklu.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1.1. Badania niezbędne do ustalenia rozpoznania przewlekłej białaczki limfocytowej. o ile nie były wykonane wcześniej</p> <ol style="list-style-type: none"> badanie na obecność antygenu CD20; morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina. eGFR, kwas moczowy, AST, ALT. bilirubina całkowita); ocena stopnia zaawansowania klinicznego wg klasyfikacji Rai'a lub Bineta; ocena nasilenia objawów chorób towarzyszących wg skali CIRS. <p>1.2. Badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb;</p> <p>1.3. Test ciążowy</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Przed każdym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologia krwi ze wzorem odsetkowym; stężenie kreatyniny; stężenie kwasu moczowego; aktywność AST, ALT; stężenie bilirubiny całkowitej; <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona zgodnie z kryteriami zaproponowanymi w Zaleceniach postępowania diagnostycznego i terapeutycznego wg Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), lub Grupy Leczenia Białaczek u Osób Dorosłych Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów (PTHIT PALG).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończe-

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>gardła i krtani.</p> <p>3. Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia. Maksymalny czas leczenia wynosi 6 cykli.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na obinutuzumab lub którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie; 2) progresja choroby w trakcie leczenia; 3) obecność objawów ciężkiego zakażenia; 4) ciąża; 5) rezygnacja pacjenta 		<p>nie leczenia;</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

3.2. Przegląd systematyczny celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego

Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją w którym zastosowano obinutuzumab z chlorambucylem w populacji dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Komparatorami w tym badaniu były rytuksymab z chlorambucylem oraz chlorambucyl. Nie zidentyfikowano innych publikacji bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z innymi potencjalnymi komparatorami. Celem możliwości wykonania porównania pośredniego ocenie poddano inne komparatory mające co najmniej 3% udziału w polskich warunkach: schematy oparte na rytuksymabie: FCR-lite (rytuksymab, zredukowane dawki fludarabiny i cyklofosfamidu), rytuksymab z cyklofosfamidem i prednizonem, rytuksymab z bendamustyną, a także bendamustynę w monoterapii oraz chlorambucyl z prednizonem.

Przeprowadzono zatem dodatkowy przegląd systematyczny prób klinicznych z randomizacją umożliwiających wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator – rytuksymab z chlorambucylem lub chlorambucyl w monoterapii, w oparciu o następujący schemat:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli pacjenci z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – rytuksymab z chlorambucylem lub chlorambucyl w monoterapii;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – FCR-lite (rytuksymab, zredukowane dawki fludarabiny i cyklofosfamidu), rytuksymab z cyklofosfamidem i prednizonem, rytuksymab z bendamustyną, bendamustyna w monoterapii oraz chlorambucyl + prednizon;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie bez zdarzeń (progresja lub nawrót, zgon, kolejna linia leczenia), czas do kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego, odpowiedź na leczenie, w tym remisja molekularna, jakość życia i bezpieczeństwo;
- **Rodzaj badania (S, z ang. *study design*)** – badania z randomizacją.

W wyniku dodatkowego wyszukiwania (do 4 maja 2015 r.) przeprowadzonego w celu oszacowania możliwości wykonania porównania pośredniego uzyskano łącznie 772 trafienia (Cochrane 128, Emba-

se 483 oraz Pubmed 161), wśród których zidentyfikowano 211 duplikatów. Analiza tytułów oraz streszczeń pozwoliła na eliminację kolejnych 552 publikacji: 3 wykluczono z powodu nieodpowiedniej populacji, 33 prezentowały nieodpowiednią interwencję, natomiast w 27 oceniono nieprawidłowy komparator, ponadto wykluczono 68 publikacji o nieodpowiedniej metodyce (badania inne niż próby RCT), 157 abstraktów z doniesień konferencyjnych, 262 opracowania wtórne oraz 2 publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

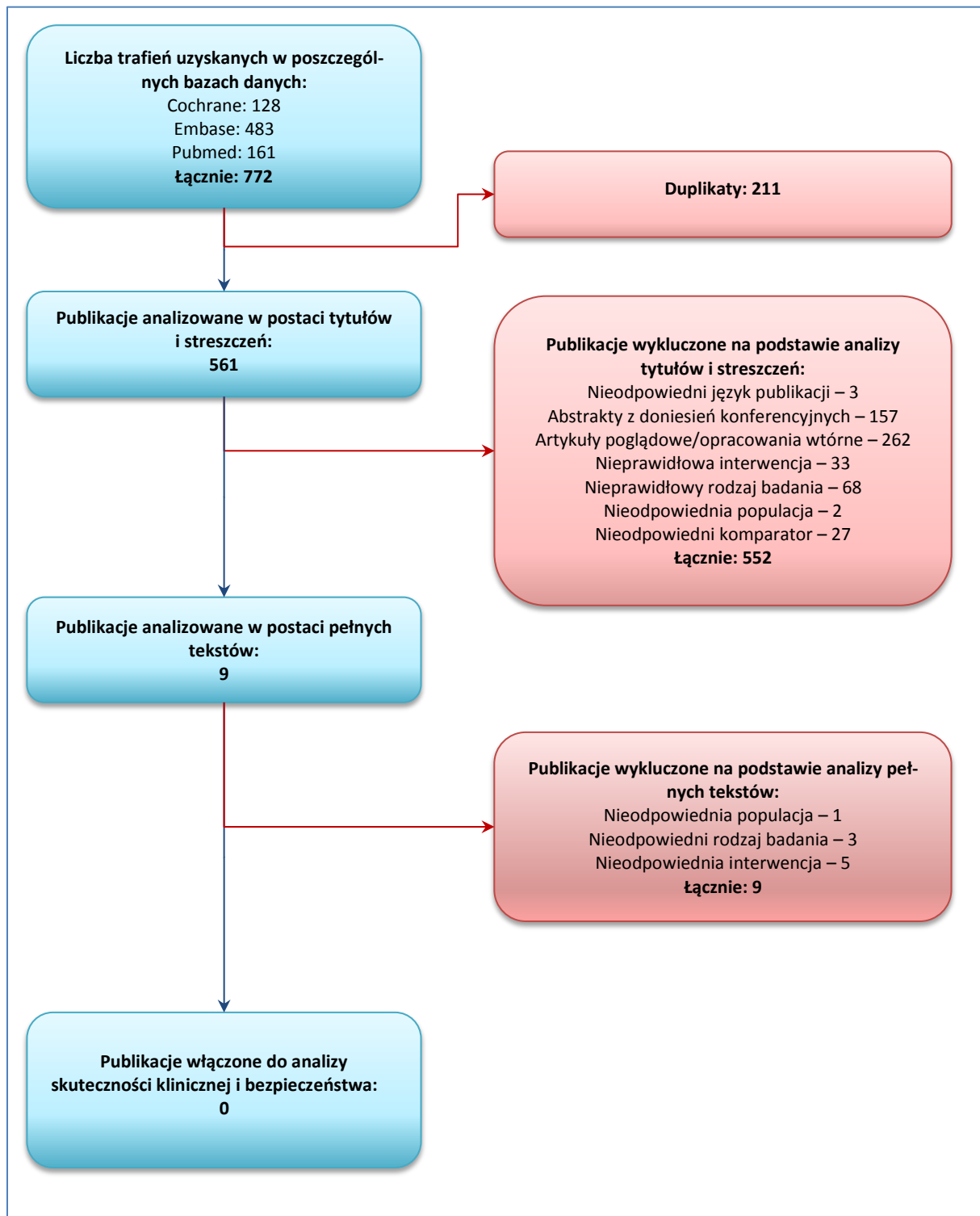
Pozostałe publikacje analizowano w postaci pełnych tekstów, jednak żadna z nich nie pozwoliła na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. Przyczyną wykluczenia 5 publikacji była nieodpowiednia interwencja, 3 – nieodpowiednia metodyka badania, natomiast w przypadku 1 publikacji oceniono nieodpowiednią populację. Szczegóły odnośnie przyczyny wykluczenia poszczególnych publikacji przedstawiono w rozdziale poniżej. Współczynnik zgodności wyniósł kappa 0,87.

Przegląd piśmiennictwa i rekomendacji umożliwił także identyfikację próby *MaBL*e (doniesienia konferencyjne *Leblond 2012*, *Leblond 2013*) porównującej rytuksymab z chlorambucylem vs rytuksymab z bendamustyną, która nie została opublikowana w pełnym tekście, a doniesienie konferencyjne dotyczy tylko analizy *interim*, nie przedstawiono danych dotyczących przeżycia całkowitego lub bez progresji choroby, co uniemożliwia porównanie pośrednie.

Generalnie możliwość wykonania wiarygodnego porównania pośredniego na podstawie dostępnych danych klinicznych została skrytykowana również w raporcie weryfikacyjnym NICE (*NICE 2014*).

Proces wyszukiwania przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 3. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych umożliwiających porównanie pośrednie obinutuzumabu z wybranymi komparatorami.



3.2.1. Badania wykluczone z analizy pełnych tekstów dla wyszukiwania badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego

Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Buhler A, Zenz T, Wenger MK, Mendila M, Wendtner C-M, Eichhorst BF, Dohner H, Hallek MJ, Kneba M. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: A Multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):980-988.

Byrd JC, Gribben JG, Peterson BL, Grever MR, Lozanski G, Lucas DM, Lampson B, Larson RA, Caligiuri MA, Heerema NA. Select high-risk genetic features predict earlier progression following chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab in chronic lymphocytic leukemia: justification for risk-adapted therapy. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):437-443.

Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, Park K, Jacobson R, Hoke E, Vardiman JW, Rai K, Schiffer CA, Larson RA. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood.* 2003;101(1):6-14.

Byrd JC, Rai K, Peterson BL, Appelbaum FR, Morrison VA, Kolitz JE. The addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood.* 2005;105:49-53.

Foa R, Del Giudice I, Cuneo A, Del Poeta G, Ciolli S, Di Raimondo F, Lauria F, Cencini E, Rigolin GM, Cortelezzi A, Nobile F, Callea V, Brugiattelli M, Massaia M, Molica S, Trentin L, Rizzi R, Specchia G, Di Serio F, Orsucci L, Ambrosetti A, Montillo M, Zinzani PL, Ferrara F, Morabito F, Mura MA, Soriani S, Peragine N, Tavoraro S, Bonina S, Marinelli M, De Propriis MS, Starza ID, Piciocchi A, Alietti A, Runggaldier EJ, Gamba E, Mauro FR, Chiaretti S, Guarini A. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. *Am J Hematol.* 2014;89(5):480-486.

Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, Grünhagen U, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trnony M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1164-1174.

Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke H-J, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, Tremmel L, Merkle K, Montillo M. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4378-4384.

Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, Juliusson G, Postner G, Gercheva L, Goranov S, Becker M, Fricke H-J, Huguet F, Del Giudice I, Klein P, Merkle K, Montillo M. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic

Nieodpowiedni rodzaj badania – dodatkowa publikacja do badania wykluczonego z raportu w wyniku analizy w pełnym tekście, w której oceniano chorobę resztkową jako czynnik predykcyjny przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego

Nieodpowiedni rodzaj badania – dodatkowa publikacja do badania wykluczonego z raportu w wyniku analizy w pełnym tekście, w której oceniano wpływ zmiennych genetycznych na skuteczność ocenianego leczenia

Nieodpowiednia interwencja – chorzy wcześniej nieleczeni otrzymywali terapię indukcyjną fludarabiną w monoterapii (w zalecanej w ChPL dawce, nie zmniejszonej) lub fludarabiną z rytuksymabem (2 grupy); następnie chorzy z chorobą stabilną (lub lepszą odpowiedzią na leczenie) otrzymywali rytuksymab jako terapię podtrzymującą

Nieodpowiedni rodzaj badania – dodatkowa publikacja prezentująca wyniki dwóch badań RCT, spośród których jedno wykluczono z raportu w wyniku analizy w pełnym tekście

Nieodpowiednia populacja – wcześniej nieleczeni chorzy z CLL otrzymali terapię indukcyjną rytuksymabem i chlorambucylem, po której pacjenci z odpowiedzią na leczenie poddawani byli randomizacji do terapii podtrzymującej z udziałem rytuksymabu lub do grupy, w której prowadzono wyłącznie obserwację przebiegu choroby (brak leczenia)

Nieodpowiednia interwencja – w badaniu oceniano terapię rytuksymabem, fludarabiną w pełnych dawkach i cyklofosfamidem w porównaniu taką samą terapią, ale bez rytuksymabu

Nie sprecyzowano wymaganych kryteriów odnośnie występowania chorób współistniejących, z powodu których nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny. Ponadto ocenę poddano młodszych pacjentów (o medianie wieku około 63 lat), zatem prawdopodobieństwo wystąpienia u nich przeciwwskazań do terapii fludarabiną należy uznać za mniejsze w porównaniu do pozostałych badań.

Nie sprecyzowano wymaganych kryteriów odnośnie występowania chorób współistniejących, z powodu których nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce flu-

leukaemia: Updated results of a randomized phase III trial. Br J Haematol. 2012;159(1):67-77.

Molica S. Progress in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: Results of the German CLL8 trial. Expert Rev Anticancer Ther. 2011;11(9):1333-1340.

darabiny. Ponadto ocenie poddano młodszych pacjentów (o medianie wieku około 63 lat), zatem prawdopodobieństwo wystąpienia u nich przeciwwskazań do terapii fludarabiną należy uznać za mniejsze w porównaniu do pozostałych badań.

Nieodpowiednia interwencja – w badaniu oceniano terapię rytuksymabem, fludarabiną w pełnych dawkach i cyklofosfamidem w porównaniu taką samą terapią, ale bez rytuksymabu

3.2.2. Strategia wyszukiwania oraz liczba trafień dla przeglądu systematycznego celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego

Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 4 maja 2015 r.

Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	rituximab[all]	14019
2	bendamustine[all]	612
3	chlorambucil[all]	4684
4	prednisone[all]	46165
5	(#3 AND #4)	835
6	(#1 OR #2 OR #5)	15149
7	chronic lymphatic leukemia[all]	15896
8	chronic lymphocytic leukemia[all]	19628
9	(#7 OR #8)	20841
10	(#6 AND #9)	1325
11	randomized controlled trial[pt]	386386
12	random allocation[mh]	82315
13	random*[tiab]	771935
14	controlled[tiab]	524777
15	(#11 OR #12 OR #13 OR #14)	1231604
16	(#10 AND #15)	161

Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	rituximab OR 'rituximab'/exp AND [embase]/lim	44439
2	bendamustine OR 'bendamustine'/exp AND [embase]/lim	2805
3	chlorambucil OR 'chlorambucil'/exp AND [embase]/lim	15636
4	prednisone OR 'prednisone'/exp AND [embase]/lim	130831
5	#3 AND #4	5655
6	#1 OR #2 OR #5	49756

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
7	'chronic lymphatic leukemia' OR 'chronic lymphatic leukemia'/exp AND [embase]/lim	25227
8	'chronic lymphocytic leukemia' AND [embase]/lim	16521
9	#7 OR #8	27219
10	#6 AND #9	5228
11	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	282345
12	random*:ab,ti AND [embase]/lim	819666
13	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	543991
14	randomization:de AND [embase]/lim	41081
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	1194340
16	#10 AND #15	483

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	rituximab in Trials	1001
2	bendamustine in Trials	65
3	chlorambucil in Trials	434
4	prednisone in Trials	5394
5	#3 and #4 in Trials	111
6	#1 or #2 or #5 in Trials	1139
7	chronic lymphatic leukemia in Trials	126
8	chronic lymphocytic leukemia in Trials	494
9	#7 or #8 in Trials	528
10	#6 and #9 in Trials	128

3.2.3. Badania analizowane celem oceny możliwości wykonania ewentualnego porównania pośredniego

3.2.3.1. Bendamustyna vs chlorambucyl

Tabela 19. Charakterystyka (critical appraisal) badania Knauf 2009.

Knauf 2009 (publikacje Knauf 2009, Knauf 2012; doniesienia Knauf 2009a, Knauf 2010)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	Brak
Skala Jadad	2 (R2; B0; W0)
Liczba ośrodków	45 (w 8 krajach)
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji 35 (zakres: 1-68) miesięcy w analizie głównej, 54 (zakres: 0-90) miesiące w uaktualnionej analizie; Chorych włączano od listopada 2002 roku do listopada 2006, średnia liczba cykli leczenia wyniosła 4,9 (SD: 1,7) w obu grupach
Oszacowanie wielkości próby	Hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) terapii bendamustyną nad terapią chlorambucylem we wpływie na poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby i częstości występowania odpowiedzi obiektywnej na leczenie; Oszacowano, że potrzeba około 42 chorych w każdej z grup, by wykazać istotną różnicę między grupami w częstości występowania obiektywnych odpowiedzi na leczenie z mocą statystyczną 80% przy poziomie istotności $p = 0,05$. W przypadku przeżycia wolnego od progresji założono, że aby wykazać statystycznie istotne różnice między grupami potrzeba 326 chorych. Ponieważ oszacowanie to nie było pewne, zastosowano pięcioetapową, adaptacyjną procedurę zakładającą 4 analizy pośrednie (z których wykonano 3), dla której oszacowana wielkość populacji wynosiła 350 chorych.
Analiza statystyczna	Analizę statystyczną wykonano w populacji ITT dla analizy skuteczności oraz w populacji bezpieczeństwa (chorzy otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leku). Przyjęto poziom istotności $p = 0,05$
Punkty końcowe	Główny: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne do progresji choroby (PFS) • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), w tym całkowita (CR), częściowa odpowiedź (PR) i częściowa odpowiedź z obecnością limfocytów tworzących grudki w szpiku kostnym (ang. <i>partial response with nodular involvement</i>) Dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji choroby (TTP) • czas trwania remisji choroby (DOR) • przeżycie całkowite (OS) • czas do następnej linii leczenia (TTNT) • ocena bezpieczeństwa • ocena jakości życia wg kwestionariuszy QLQ C30 i QLQ-CLL25
Interwencja i komparatory	

- **Interwencja:** bendamustyna we wlewie dożylnym w dawce $100 \text{ mg/m}^2/\text{dzień}$ przez 30 minut w dniach 1-2.

Knauf 2009 (publikacje Knauf 2009, Knauf 2012; doniesienia Knauf 2009a, Knauf 2010)

każdego cyklu, co 4 tygodnie

- **Komparator:** chlorambucyl doustnie w dawce 0,8 mg/kg (w przeliczeniu na normatywną masę ciała według wzoru Broca: wzrost w cm minus 100) w dniach 1. i 15. co 4 tygodnie (u niektórych pacjentów stosowano dawkę podzieloną podawaną 1. i 2. dnia oraz 15. i 16. dnia)

Modyfikacja leczenia: czasowe wstrzymanie lub całkowite przerwanie terapii, lub redukcja dawki leku w celu kontroli działań niepożądanych

Dodatkowe leczenie: profilaktyczne leczenie przeciw hiperurykემii, w protokole nie zamieszczano rekomendacji odnośnie profilaktycznego stosowania antybiotyków lub leków przeciwwymiotnych, odradzano stosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu (w ocenie badacza w przypadku 3% i 0,3% cykli leczenia odpowiednio bendamustyną i chlorambucylem konieczne było podanie G-CSF, a w przypadku odpowiednio 0,5% i 0,3% cykli podanie erytropoetyny); zabronione: leki przeciwnowotworowe nie uwzględnione w protokole

		Populacja			
Kryteria włączenia		<ul style="list-style-type: none"> • wcześniej nieleczona, przewlekła białaczka limfocytową w stadium B lub C wg klasyfikacji Bineta, potwierdzona koekspresją CD5, CD23 oraz CD19 lub CD20 (lub obu tych antygenów równocześnie), wymagająca leczenia • wiek ≤ 75 lat • stan sprawności wg WHO 0-2 • przewidywana długość życia ≥ 3 miesiące • stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych przez ≥ 6 miesięcy po leczeniu w przypadku kobiet w wieku rozrodczym 			
		Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • inne choroby nowotworowe (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub wyleczonego raka szyjki macicy) • hemoliza immunologiczna lub trombocytopenia, które mogły być leczone przy pomocy samych kortykosteroidów • zespół Richtera lub przekształcenie choroby w białaczkę prolimfocytową • zaburzenia wątroby (bilirubina > 2 mg/dl lub transaminazy > 3 × GGN) • zaburzenia nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) • istotne schorzenia współtowarzyszące, w tym zaburzenia psychiczne • zakażenie wirusem HIV • ciąża lub karmienie piersią • nadwrażliwość na stosowane leki • poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania • udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania 		
Charakterystyka populacji	N		Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Stopień zaawansowania choroby wg klasyfikacji Bineta, n (%)
Bendamustyna	162	63 (45-77)	102 (63,0%)	B:	116 (71,6%)
				C:	46 (28,4%)
Chlorambucyl	157	66 (35-78)	95 (60,5%)	B:	111 (70,7%)
				C:	46 (29,3%)
Wyjściowe różnice między grupami	wyjściowe charakterystyki chorych były porównywalne pomiędzy grupami				
Przeptyw chorych	Randomizacja (ocena skuteczności)	Rozpoczęcie leczenia (ocena bezpieczeństwa)	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	Utrata z obserwacji	
Bendamustyna	162	161 (99,4%)	18 (11,1%)	bd.	
Chlorambucyl	157	151 (96,2%)	5 (3,2%)	bd.	

Knauf 2009 (publikacje Knauf 2009, Knauf 2012; doniesienia Knauf 2009a, Knauf 2010)

łącznie	319	312 (97,8%)	23 (7,2%)	bd.
----------------	-----	-------------	-----------	-----

Wyniki

Skuteczność kliniczna (bendamustyna vs chlorambucyl, N = 162 vs N = 157)

❖ Analiza główna (mediana okresu obserwacji: 35 miesięcy)

- **ORR** 110 (68%) vs 48 (31%), $p < 0,0001$ (ocena niezależnej komisji)
 - CR: 50 (31%) vs 3 (2%)
 - PR: 43 (27%) vs 41 (26%)
- **mediana PFS** [mies.] 21,6 vs 8,3, $p < 0,001$
- **mediana czasu trwania odpowiedzi obiektywnej** [mies.]: 21,8 vs 8,0
- **mediana OS**: nie osiągnięto; liczba zgonów: 31 (19%) vs 41 (26%), w momencie analizy nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy grupami w porównaniu przeżycia całkowitego

❖ Analiza uaktualniona (mediana okresu obserwacji: 54 miesiące)

- **mediana PFS** [mies.] 21,2 vs 8,9, HR = 3,30 (95% CI: 2,48; 4,41) dla chlorambucyl/bendamustyna, $p < 0,0001$ (analiza w 2009 roku) oraz 21,2 vs 8,8, HR = 2,83 (95% CI: 2,16; 3,71) dla chlorambucyl/bendamustyna, $p < 0,0001$ (analiza w 2010 roku)
- **mediana czasu do II linii leczenia** [mies.] 31,7 vs 10,1, $p < 0,0001$
- **mediana OS**: nie osiągnięto w grupie bendamustyny, 78,8 miesiące w grupie chlorambucylu, HR = 1,30 (95% CI: 0,89; 1,91) dla chlorambucyl/bendamustyna, $p = 0,1801$, analizy w podgrupach nie wykazały istotnych statystycznie różnic
- **jakość życia**: nie stwierdzono różnic w ocenie jakości życia pomiędzy analizowanymi grupami

Bezpieczeństwo (bendamustyna vs chlorambucyl, N = 161 vs N = 151)

❖ Analiza główna (mediana okresu obserwacji: 35 miesięcy)

- **jakiegokolwiek AEs**: 89% vs 81%
- **najczęstsze AEs** neutropenia: 27% vs 14%; trombocytopenia 25% vs 21%, niedokrwistość 22% vs 14%, gorączka 25% vs 5%
- w okresie obserwacji odnotowano jeden przypadek (w grupie bendamustyny) choroby nowotworowej (rak oskrzeli)

❖ Analiza uaktualniona (mediana okresu obserwacji: 54 miesiące)

- nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa

Uwagi

- wyniki badania przedstawiono w 2 publikacjach: *Knauf 2009* (wyniki analizy z 2006 roku) oraz *Knauf 2010*, w której przedstawiono uaktualnione wyniki z dłuższego okresu obserwacji (odcięcie danych w 2009 r. oraz ostatnie w maju 2010 r.)
- w doniesieniu *Knauf 2009a* przedstawiono dodatkowe wyniki w podgrupach chorych, a w doniesieniu *Knauf 2010* informacje dotyczące oceny jakości życia pacjentów (bez prezentacji szczegółowych danych liczbowych)
- randomizacja: w stosunku 1:1; czynniki stratyfikacji: ośrodek leczenia, stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji Bineta
- ocenę odpowiedzi wykonywano po otrzymaniu przez chorych 3 planowanych cykli leczenia, przy czym chorym z całkowitą lub częściową odpowiedzią zalecano dwa dodatkowe cykle leczenia (łącznie dozwolono maksymalnie 6 cykli terapii); chorzy z brakiem odpowiedzi mogli kontynuować leczenie również do maksymalnie 6 cykli, natomiast chorzy z progresją przerywali leczenie; po ostatnim cyklu leczenia chorych monitorowano co 3 miesiące w celu oceny odpowiedzi i przeżycia całkowitego
- ostateczna ocena odpowiedzi na leczenie była wykonywana przez niezależną, zaślepioną komisję w momencie głównej analizy; natomiast aktualizację analizy (w 2009 i 2010 roku) przeprowadzili badacze uczestniczący w próbie
- w badaniu nie przedstawiono dokładnie przepływu chorych, umieszczono jedynie informację że 7 chorych nie poddano randomizacji (1 w grupie bendamustyny i 6 w grupie chlorambucylu) oraz informacje o przerwaniu leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych

3.2.3.2. Rytuksymab + bendamustyna vs rytuksymab + chlorambucyl

Tabela 20. Charakterystyka (critical appraisal) badania MaBLE.

MaBLE (doniesienia konferencyjne <i>Leblond 2012, Leblond 2013</i>)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją fazy IIIb, bez zaślepienia), w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	1 (R1; B0; W0)
Liczba ośrodków	brak danych
Okres obserwacji	brak danych; okres leczenia wynosił 6 cykli, po 28 dni każdy
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono
Analiza statystyczna	Hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) rytuksymabu podawanego z bendamustyną nad rytuksymabem stosowanym z chlorambucylem we wpływie na częstość występowania potwierdzonej całkowitej odpowiedzi (CR) 6 miesięcy po zakończeniu terapii; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzona odpowiedź całkowita (CR) 6 miesięcy po zakończeniu 6 cykli leczenia <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź obiektywna (ORR) na leczenie, tym całkowita lub częściowa odpowiedź przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) przeżycie całkowite (OS) ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> R-Ben: rytuksymab 1. dnia cyklu + bendamustyna 1. i 2. dnia cyklu R-Clb: rytuksymab 1. dnia cyklu + chlorambucyl w dniach 1-7. cyklu <p>Dawkowanie leków: <u>rytuksymab</u> 375 mg/m² w 1. cyklu i 500 mg/m² od 2. do 6. cyklu; <u>bendamustyna</u> 90 mg/m² lub 70 mg/m² (odpowiednio u chorych wcześniej nieleczonych i z nawrotem choroby); <u>chlorambucyl</u> 10 mg/m²;</p> <p>Okres leczenia: 6 cykli, po 28 dni każdy</p> <p>Chorzy, którzy po zakończeniu leczenia w grupie R-Clb nie uzyskali całkowitej odpowiedzi (CR) mogli kontynuować chlorambucyl w monoterapii do momentu jej wystąpienia, nie dłużej niż przez 6 kolejnych cykli (24% chorych w grupie R-Clb otrzymywało chlorambucyl przez > 6 cykli)</p> <p>Dodatkowe leczenie: wyjściowo u 98% chorych w grupie R-Ben i u 94% w grupie R-Clb</p>	
Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> aktywna przewlekła białaczka limfocytowa (CLL), w stadium zaawansowania B lub C wg klasyfikacji Bineta przeciwwskazania do leczenia fludarabiną z powodu wieku lub chorób współistniejących brak terapii CLL lub nawrót choroby po 1 schemacie leczenia (występujący od 1 roku po podaniu ostatniej dawki leków) ECOG ≤ 2 wiek ≥ 18 lat

MaBLE (doniesienia konferencyjne *Leblond 2012, Leblond 2013*)

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 				
Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Linia leczenia, n (%)	Zaawansowanie choroby wg klasyfikacji Bineta, n (%)
R-Ben	58	35 (60%)	75 (49-87)	1: 40 (69%) 2: 18 (31%)	A: 3 (5%) B: 32 (55%) C: 19 (33%) brak oceny: 4 (7%)
R-Clb	68	44 (65%)	73 (44-91)	1: 45 (66%) 2: 23 (34%)	A: 0 (0%) B: 40 (59%) C: 25 (37%) brak oceny: 3 (4%)
Wyjściowe różnice między grupami	nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w wyjściowych charakterystyka chorych				
Liczba chorych:	Randomizacja (ITT)	Ocena skuteczności	Rozpoczęcie leczenia (mITT)	Ocena bezpieczeństwa	Utrata z obserwacji
R-Ben	58	58 (100%)	57 (98%)	57 (98%)	bd.
R-Clb	68	68 (100%)	67 (99%)	67 (99%)	bd.
łącznie	126	126 (100%)	124 (98%)	124 (98%)	bd.

Wyniki
Skuteczność kliniczna R-Ben vs R-Clb (podgrupa chorych wcześniej nieleczonych: N = 40 vs N = 45)

- **CR** (potwierdzona 6 miesięcy po zakończeniu terapii): 30,0% vs 13,3%, p = 0,054
- **ORR**: 87,5% vs 80,0%, p = 0,524
 - CR: 15,0% vs 22,2%
 - PR: 72,5% vs 57,8%

Bezpieczeństwo R-Ben vs R-Clb (populacja ogółem: N = 57 vs N = 67)

- zgony z powodu AEs: 4% vs 7%
- **ogółem AEs**: 98% vs 100%; najczęstsze: neutropenia (42% vs 46%), nudności (26% vs 22%)
- **AEs ≥ 3. stopnia**: 70% vs 67%; najczęstsze: neutropenia (32% vs 34%)
- **SAEs**: 35% vs 34%; najczęstsze: zapalenie płuc (7% vs 1%)

Uwagi

- badanie opisano w abstraktach doniesień konferencyjnych *Leblond 2012* i *Leblond 2013*, prezentujących wynik wstępnej analizy (*interim*) dotyczącej 126 chorych poddanych randomizacji, z czego 85 (67%) nie było wcześniej leczonych z powodu CLL i zostało uwzględnionych w raporcie (w przypadku oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane wyłącznie dla populacji ogółem); w momencie prezentacji doniesienia *Leblond 2012* na konferencji naukowej *American Society of Hematology* do badania włączono 339 chorych, a docelowo włączonych ma zostać 358 pacjentów
- nie przedstawiono opis sposobu metody randomizacji, ani szczegółów dotyczących przepływu chorych; badanie przeprowadzono bez zaślepienia ocenianych interwencji
- ocena skuteczności – chorzy poddani randomizacji (ITT)
- ocena bezpieczeństwa – chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisanych leków (mITT)
- w grupie R-Ben 88% chorych otrzymywało rytuksymab i bendamustynę przez 6 cykli; w grupie R-Clb 79% i 76% chorych otrzymywało odpowiednio rytuksymab i chlorambucyl przez 6 cykli

3.3. Opis komparatora – Leukeran (chlorambucyl)®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 31 stycznia 2014 roku (*ChPL Leukeran 2014*).

3.3.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Aspen Pharma Trading Limited 3016 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlandia

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: R/3456.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 25.03.1977 / 06.07.1994 / 13.03.2000 / 28.04.2005 / 05.03.2008.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: grudzień 2013

3.3.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, alkilujące.

3.3.3. Kod ATC

L01 AA 02.

3.3.4. Dostępne preparaty

Leukeran 2 mg, tabletki powlekane.

Jedna tabletkę zawiera 2 mg chlorambucylu.

3.3.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakodynamiczne

Chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego; działa jako dwufunkcyjny środek alkilujący. Oprócz zaburzenia replikacji DNA chlorambucyl indukuje apoptozę komórek poprzez akumulację cytosolowego p53 i następnie aktywację promotora apoptozy (Bax). Działanie cytotoksyczne chlorambucylu jest spowodowane zarówno przez chlorambucyl, jak również jego główny metabolit – iperyt kwasu fenylooctowego.

Chlorambucyl jest pochodną aromatyczną iperytu azotowego i oporność na iperyty azotowe zgłaszano jako wtórną do: zmian transportowania tych substancji i ich metabolitów przez różne białka opor-

ności wielolekowej, zmian kinetyki wiązań poprzecznych DNA utworzonych przez te substancje i zmian apoptozy i zmienionej aktywności naprawczej DNA. Chlorambucyl nie jest substratem białka oporności wielolekowej 1 (MRP 1 lub ABCC1), ale jego koniugaty glutationu są substratami MRP1 (ABCC1) i MRP2 (ABCC2).

Właściwości farmakokinetyczne

Chlorambucyl jest dobrze wchłaniany na drodze biernej dyfuzji z przewodu pokarmowego i możliwe jest jego zmierzenie w ciągu 15-30 minut od podania. Biodostępność chlorambucylu po podaniu dostnym wynosi około 70% do 100% po podaniu dawek pojedynczych 10-200 mg. Zgodnie z szybkim, przewidywalnym wchłanianiem chlorambucylu zmienność międzypersonnicza farmakokinetyki chlorambucylu w osoczu jest jak wykazano względnie mała po dawkach doustnych od 15 do 70 mg (2-krotna zmienność wewnątrzpersonnicza i 2-4-krotna zmienność międzypersonnicza w AUC). Wchłanianie chlorambucylu jest zmniejszone w przypadku przyjmowania po posiłku. Objętość dystrybucji chlorambucylu wynosi około 0,14-0,24 L/kg. Chlorambucyl wiąże się kowalencyjnie z białkami osocza, głównie z albuminą (98%) i wiąże się kowalencyjnie z krwinkami czerwonymi.

Chlorambucyl jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie na drodze monochloroetylacji i β -oksydacji, tworząc iperyt kwasu fenyllooctowego (PAAM) jako główny metabolit, który posiada - 8 - udział w czynności alkilującej u zwierząt. Chlorambucyl i PAAM ulegają rozkładowi *in vivo* tworząc pochodne monohydroksy i dihydroksy. Ponadto chlorambucyl reaguje z glutationem tworząc koniugaty mono- i diglutationylowe chlorambucylu. Po podaniu około 0,2 mg/kg doustnego chlorambucylu PAAM wykryto w osoczu niektórych pacjentów już po 15 minutach, a średnie maksymalne stężenie w osoczu dostosowane do dawki (C_{max}) wynoszące 306 ± 73 nanogramów/ml wystąpiło w ciągu 1 do 3 godzin. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji mieści się w zakresie od 1,3 do 1,5 godzin dla chlorambucylu i wynosi około 1,8 godzin dla PAAM. Stopień wydalania przez nerki niezmienionego chlorambucylu lub PAAM jest bardzo niski; mniej niż 1% podanej dawki każdej z tych substancji jest wydalany w moczu w ciągu 24 godzin, a reszta dawki jest eliminowana głównie w postaci pochodnych monohydroksy i dihydroksy.

3.3.6. Wskazania

Leukeran wskazany jest do leczenia następujących chorób:

- choroby Hodgkina (ziarnicy złośliwej),
- niektórych postaci niezziarnicznych chłoniaków złośliwych (*non-Hodgkin's lymphoma*),
- przewlekłej białaczki limfocytowej,
- makroglobulinemii Waldenströma.

3.3.7. Dawkowanie i sposób podawania

Podczas ustalania szczegółowego schematu leczenia należy korzystać z odpowiedniej literatury fachowej. Leukeran podaje się doustnie i należy go przyjmować codziennie na pusty żołądek (co najmniej godzinę przed posiłkami lub trzy godziny po posiłkach).

Choroba Hodgkina (ziarnica złośliwa)

Dawkowanie u dorosłych

W paliatywnej monoterapii Leukeran stosuje się najczęściej w dawce 0,2 mg/kg mc./dobę przez 4 do 8 tygodni. Zazwyczaj jednak jest on jednym ze składników polichemioterapii i stosuje się go według licznych protokołów. Leukeran można również stosować zamiast chlormetyny, z podobnym efektem leczniczym, ale mniejszym działaniem toksycznym.

Dawkowanie u dzieci

Leukeran można stosować w leczeniu choroby Hodgkina (ziarnicy złośliwej) u dzieci. Schematy dawkowania są podobne do stosowanych u dorosłych.

Niektóre postaci nieziarnicznych chłoniaków złośliwych (*non-Hodgkin's lymphoma*)

Dawkowanie u dorosłych

W monoterapii początkową dawkę, wynoszącą od 0,1 do 0,2 mg/kg mc./dobę, stosuje się przez pierwsze 4-8 tygodni, po czym leczenie podtrzymujące prowadzi się albo stosując zmniejszenie dawki dobowe, albo leczenie cykliczne.

Leukeran jest skuteczny w leczeniu pacjentów z zaawansowanym stadium rozlanego chłoniaka limfocytowego oraz pacjentów, u których występuje wznowa po radioterapii.

U pacjentów z zaawansowanymi stadiami rozwoju nieziarniczego chłoniaka limfocytowego nie wykazano znaczących różnic w działaniu leczniczym między monoterapią produktem leczniczym Leukeran a polichemioterapią.

Dawkowanie u dzieci

Leukeran można stosować w leczeniu nieziarnicznych chłoniaków złośliwych u dzieci. Schematy dawkowania są podobne do stosowanych u dorosłych.

Przewlekła białaczka limfocytowaDawkowanie u dorosłych

Leczenie produktem leczniczym Leukeran rozpoczyna się zazwyczaj u pacjentów z wyraźnymi objawami chorobowymi lub z zaburzeniami czynności szpiku kostnego (lecz nie w przypadku niewydolności szpiku), mającymi swoje odzwierciedlenie w nadaniu morfologicznym krwi obwodowej.

Początkowo Leukeran podaje się w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę do czasu zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej do 10000/ μ l. Leczenie można wznowić po 4 tygodniach od zakończenia pierwszego cyklu i kontynuować je, stosując dawkę 0,1 mg/kg mc./dobę.

Zazwyczaj po 2 latach leczenia u niektórych pacjentów liczba leukocytów osiąga prawidłowe wartości, uprzednio powiększone węzły chłonne oraz śledziona stają się niewyczuwalne w badaniu palpacyjnym, a odsetek limfocytów w szpiku kostnym zmniejsza się < 20%.

Pacjenci z potwierdzoną niewydolnością szpiku kostnego powinni być najpierw leczeni prednizololem, a podawanie produktu leczniczego Leukeran można rozpocząć dopiero po przywróceniu czynności szpiku kostnego.

Porównanie skuteczności okresowego leczenia dużymi dawkami produktu leczniczego Leukeran z codziennym podawaniem leku nie wykazało znaczących różnic, a częstość działań niepożądanych była podobna w obu badanych grupach.

Makroglobulinemia WaldenströmaDawkowanie u dorosłych

Leukeran jest lekiem z wyboru w leczeniu tej choroby. Zalecana początkowa dawka wynosi od 6 do 12 mg na dobę do chwili wystąpienia leukopenii; następnie wprowadza się na stałe dawkę od 2 do 8 mg na dobę.

Zaburzenia czynności nerek:

Dostosowanie dawki nie jest uznawane za konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby:

Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy starannie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności. Ponieważ chlorambucyl jest głównie metabolizowany w wątrobie, należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wą-

troby. Jednak brak jest wystarczających danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, aby podać odpowiednie zalecenia dotyczące dawkowania.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono szczegółowych badań u pacjentów w podeszłym wieku, jednakże wskazane jest monitorowanie czynności nerek i wątroby. W razie ciężkiego zaburzenia ich czynności należy zachować szczególną ostrożność.

3.3.8. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na chlorambucyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.3.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leukeran jest aktywnie działającym środkiem cytotoksycznym i powinien być stosowany wyłącznie pod nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu tego rodzaju leków.

Może wystąpić krzyżowa reakcja nadwrażliwości (w postaci wysypki skórnej) pomiędzy chlorambucylem a innymi środkami alkilującymi.

U pacjentów z upośledzoną odpornością stosowanie szczepionek zawierających żywe organizmy zagraża wywołaniem infekcji, dlatego też nie zaleca się stosowania takich szczepionek w tej grupie pacjentów.

Leukeran zawiera laktozę, dlatego lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu „Lapp” lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Środki bezpieczeństwa konieczne podczas kontaktu z produktem leczniczym Leukeran

Przed zastosowaniem produktu leczniczego Leukeran zalecane jest zapoznanie się z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi stosowania leków cytotoksycznych.

Zetknięcie się z tabletkami Leukeran nie stwarza zagrożenia, pod warunkiem nienaruszenia zewnętrznej warstwy powlekającej.

Tabletek Leukeran nie należy dzielić.

Monitorowanie

Ze względu na możliwość wywołania przez Leukeran nieodwracalnej mielosupresji, w trakcie leczenia należy prowadzić stałą kontrolę parametrów morfologii krwi.

W dawkach leczniczych Leukeran zmniejsza liczbę limfocytów i w mniejszym stopniu liczbę granulocytów obojętnochłonnych, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Leukeran nie jest konieczne, gdy wystąpią pierwsze objawy zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych; należy jednak pamiętać o możliwości dalszego zmniejszania się ich liczby przez okres 10 dni lub dłuższy po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego.

Produktu leczniczego Leukeran nie należy podawać pacjentom, których niedawno poddawano radioterapii lub leczono innymi lekami cytotoksycznymi.

Jeżeli szpik kostny pacjenta jest nacieczony limfocytami lub hipoplastyczny, dawka nie powinna przekraczać 0,1 mg/kg mc./dobę.

Dzieci z zespołem nerczycowym, pacjenci leczeni tzw. metodą pulsów z zastosowaniem wysokich dawek i pacjenci z napadami padaczkowymi w wywiadzie powinni być ściśle monitorowani po podaniu produktu leczniczego Leukeran z powodu zwiększonego ryzyka napadu padaczkowego.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy starannie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności..

Mutagenność i rakotwórczość

Wykazano, że chlorambucyl wywołuje u ludzi uszkodzenia chromatyd i chromosomów. Donoszono o występowaniu ostrych, wtórnych nowotworów hematologicznych (zwłaszcza białaczek i zespołów mielodysplastycznych), szczególnie po długotrwałym leczeniu.

Porównawcze badanie grupy chorych na raka jajnika, otrzymujących związki alkilujące, w tym chlorambucyl, z grupą chorych otrzymujących leki o innym mechanizmie działania, wykazało istotny wzrost częstości ostrej białaczki w grupie otrzymującej leki alkilujące.

U niewielkiego odsetka pacjentów, otrzymujących przez dłuższy czas chlorambucyl jako lek wspomagający leczenie raka sutka, opisano ostrą białaczkę szpikową.

Przed zastosowaniem chlorambucylu należy rozważyć stosunek ryzyka wystąpienia białaczki do oczekiwanych korzyści terapeutycznych.

3.3.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wpływ na płodność

Chlorambucyl może hamować czynność jajników; donoszono też o zaniku miesiączki w następstwie stosowania leku.

U pacjentów leczonych chlorambucylem stwierdzono azoospermię, choć szacuje się, że do wywołania tego efektu konieczna jest dawka całkowita leku wynosząca 400 mg.

Zaburzenia spermatogenezy u pacjentów z chłoniakiem leczonych chlorambucylem w całkowitych dawkach wynoszących od 410 do 2600 mg były w różnym stopniu przemijające.

Teratogenność

Podobnie jak inne leki cytotoksyczne, Leukeran jest potencjalnie teratogeny.

Ciąża

Jeżeli to możliwe, należy unikać stosowania chlorambucylu w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. W każdym przypadku należy ocenić stosunek potencjalnego zagrożenia dla płodu do spodziewanej korzyści dla matki.

Tak jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych, należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji w razie stosowania produktu leczniczego Leukeran przez któregokolwiek z partnerów.

Laktacja

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania produktu leczniczego Leukeran.

3.3.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów z upośledzoną odpornością nie zaleca się stosowania szczepionek zawierających żywe organizmy.

Analogi nukleozydów purynowych (takie jak fludarabina, pentostatyna i kladrybina) zwiększały cytotoksyczność chlorambucylu *in vitro*, jednak znaczenie kliniczne tego stwierdzenia jest nieznane.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazują, że u pacjentów otrzymujących fenylobutazon konieczne może być zmniejszenie dawki chlorambucylu ze względu na możliwości nasilenia jego działania toksycznego.

3.3.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu chlorambucylu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

3.3.13. Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące komparatora

W chwili powstawania opracowania chlorambucyl dostępny jest bezpłatnie dla pacjentów w ramach katalogu chemioterapii, opisanego szczegółowo w załączniku C.8. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który wejdzie w życie 1 stycznia 2015 r. (MZ 19/12/2014).

3.4.Opis komparatora – MabThera (rytuksymab)®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 19 listopada 2014 roku (*ChPL MabThera 2014*).

3.4.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania.

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/98/067/001, EU/1/98/067/002, EU/1/98/067/003.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 2 czerwca 1998/2 czerwca 2008.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: .19 listopada 2014

3.4.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne.

3.4.3. Kod ATC

L01X C02.

3.4.4. Dostępne preparaty

MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (każdy ml zawiera 10 mg rytuksymabu)

MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (każdy ml zawiera 10 mg rytuksymabu)

MabThera 1400 mg roztwór do wstrzykiwań podskórnych (każdy ml zawiera 120 mg rytuksymabu)

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz zbudowane z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chień

skiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.

3.4.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Właściwości farmakodynamiczne

Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji.

Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozyłowaną fosfoproteina, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B.

Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fc γ , znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

3.4.6. Wskazania

Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

Chłoniaki nieziarnicze (NHL)

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudekowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)

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

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

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

3.4.7. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji .

Przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwo-rączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).

W przypadku chorych na chłoniaki nieziarnicze lub przewlekłą białaczkę limfocytową, którzy nie otrzymują produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.

W przypadku chorych na reumatoidalne zapalenie stawów na 30 minut przed każdym wlewem produktu MabThera należy podać dożylnie 100 mg metyloprednizolonu w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew.

W przypadku chorych na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń przez 1–3 dni przed pierwszym wlewem produktu MabThera zalecane jest dożylne podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę (ostatnią dawkę metyloprednizolonu można podać w dniu wykonania pierwszego wlewu produktu MabThera). Następnie w czasie stosowania produktu MabThera i po zakończeniu leczenia powinno się doustnie podawać prednizon w dawce 1 mg/kg/dobę (nie należy przekraczać dawki 80 mg/dobę, a dawkę należy stopniowo zmniejszać tak szybko, jak to możliwe w zależności od stanu klinicznego pacjenta).

Dawkowanie

Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zalecanej pacjentowi postaci (dożylnej lub podskórnej).

Chłoniaki nieziarnicze

Nieziarnicze chłoniaki grudkowe

Terapia skojarzona

Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli.

Produkt MabThera powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem chemioterapii, w stosownych przypadkach.

Leczenie podtrzymujące

- Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe

Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.

- Chorzy na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie

Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat.

Monoterapia

- Chorzy na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie

Zalecana dawka produktu MabThera w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki niezziarnicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylniej raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.

W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki niezziarnicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem MabThera w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylniej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie.

Chłoniaki niezziarnicze rozlane z dużych komórek B

Produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu MabThera w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków niezziarniczych rozlanych z dużych komórek B.

Zmiana dawkowania w trakcie leczenia

Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu MabThera. W przypadku, gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy zmniejszać dawki chemioterapeutyków zgodnie z przyjętymi standardami.

Przewlekła białaczka limfocytowa

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

Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią u chorych wcześniej nieleczonych lub u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m² powierzchni ciała, podawana w 1. dniu każdego cyklu, przez w sumie 6 cykli. Chemioterapia powinna być podawana po infuzji produktu MabThera.

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

Decyzja o podaniu kolejnego cyklu powinna być podjęta 24 tygodnie po podaniu poprzedniego cyklu. Wówczas kolejny cykl leczenia powinien być podany, jeżeli aktywność choroby utrzymuje się, w przeciwnym razie należy opóźnić kolejny cykl leczenia do powrotu aktywności choroby. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna jest zwykle osiągnięta w ciągu 16 – 24 tygodni pierwszego cyklu leczenia. Kontynuacja leczenia powinna być starannie rozważona u pacjentów, którzy nie wykazują korzyści z leczenia w ciągu tego czasu.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

Pacjenci leczeni produktem MabThera muszą otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta w przypadku przeprowadzania każdego wlewu .

Zalecana dawka produktu MabThera stosowana do indukcji remisji ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała. Należy ją podawać za pomocą wlewu dożylnego raz w tygodniu przez 4 tygodnie (w sumie 4 wlewy).

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu MabThera u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Metoda podania

Przygotowany roztwór produktu MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.

Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin (patrz punkt 3.4.9). U pacjentów, u których wystąpią poważne reakcje, przede wszystkim ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub hipoksja, wlew musi zostać natychmiast przerwany. Pacjentów z chłoniakami niezziarnicznymi należy następnie ocenić pod kątem wystąpienia zespołu lizy guza na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych oraz wykonać u nich rentgen klatki piersiowej w celu oceny nacieków płucnych. U wszystkich pacjentów wlew nie powinien być wznawiany przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych oraz zmian w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Po tym czasie wlew może zostać wstępnie wznowiony z szybkością nie większą niż połowa poprzednio zastosowanej. W razie wystąpienia takich samych działań niepożąda-

nych po raz drugi należy poważnie rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego z przypadków.

Łagodne i umiarkowane działania niepożądane związane z wlewem (IRR) zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie szybkości wlewu. Szybkość wlewu może zostać zwiększona po zmniejszeniu się nasilenia objawów.

Pierwsze podanie

Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz.; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz.

Kolejne podania

Wszystkie wskazania

Kolejne dawki produktu MabThera można podawać z szybkością początkową 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/godz.

Tylko reumatoidalne zapalenie stawów

Alternatywny schemat podawania, kolejnych wlewów

Jeżeli u pacjenta w czasie trwania pierwszego i kolejnych wlewów produktu MabThera w dawce 1000 mg, wcześniej stosowanych zgodnie ze standardowym schematem, nie obserwowano ciężkich zależnych od wlewu zdarzeń niepożądanych, to drugi i kolejny wlew może być podawany z większą szybkością z użyciem roztworu leku o takim samym stężeniu jak we wcześniejszych wlewach (4 mg/ml w objętości 250 ml). Początkowa prędkość wlewu powinna wynosić 250 mg/ godzinę przez pierwsze 30 min, a następnie 600 mg/godzinę przez kolejne 90 minut. W przypadku dobrej tolerancji ten sposób podawania leku może być stosowany w kolejnych wlewach i cyklach leczenia.

Pacjenci, którzy mają klinicznie istotną chorobę układu sercowo-naczyniowego, włączając w to zaburzenia rytmu lub mieli ciężkie reakcje związane z wlewem rytuksymabu lub wcześniej stosowanego innego leku biologicznego nie powinni mieć podawanego leku we wlewie z większą szybkością.

3.4.8. Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chłoniaki niezziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową

Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: sodu cytrynian, polisorbat 80, sodu chlorek, wodorotlenek sodu, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 3.4.9).

Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń oraz mikroskopowego zapalenia naczyń

Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: sodu cytrynian, polisorbat 80, sodu chlorek, wodorotlenek sodu, kwas solny, woda do wstrzykiwań.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 3.4.9).

Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.

Ciężka niewydolność serca (klasy IV wg klasyfikacji New York Heart Association) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca (patrz punkt 4.4 dotyczący innych zaburzeń sercowo-naczyniowych).

3.4.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia

W przypadku każdej infuzji wszyscy pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń oraz mikroskopowym zapaleniem naczyń leczeni produktem MabThera powinni dostawać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta. Karta Ostrzegawcza zawiera ważną informację dotyczącą bezpieczeństwa dla pacjentów na temat zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML).

U pacjentów leczonych produktem MabThera były raportowane bardzo rzadkie przypadki PML zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani, w celu obserwacji nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie leku MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zabu-

zenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną w warunkach klinicznych.

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

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

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

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

Chłoniaki nieziarnicze i przewlekła białaczka limfocytowa

Reakcje związane z wlewem/podawaniem leku

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

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

W okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu produktu MabThera. Należały do nich zdarzenia płucne, a w niektórych przypadkach szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i inne objawy.

Ciężki zespół uwalniania cytokin charakteryzuje się nasiloną dusznością, często z występującym jednocześnie skurczem oskrzeli i niedotlenieniem, z towarzyszącą gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza, takimi jak hiperurykemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i może być związany z ostrą niewydolnością oddechową i zgonem. Ostrej niewydolności oddechowej mogą towarzyszyć takie objawy jak śródmiąższowe nacieki płucne lub obrzęk, widoczne na zdjęciu RTG klatki piersiowej. Zespół ten najczęściej występuje podczas pierwszej lub dwóch pierwszych godzin od rozpoczęcia pierwszej infuzji. Pacjenci z niewydolnością oddechową w wywiadzie lub z naciekiem płuc spowodowanym przez nowotwór są szczególnie narażeni na powikłania i powinni być leczeni ze zwiększoną ostrożnością. U pacjentów, u których wystąpił ciężki zespół uwalniania cytokin, należy natychmiast przerwać infuzję (patrz punkt 3.4.7) i wdrożyć intensywne leczenie objawowe. Jako, że po początkowej poprawie stanu klinicznego, może nastąpić pogorszenie, wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ścisłej obserwacji do czasu ustąpienia lub wykluczenia zespołu rozpadu guza i nacieku płucnego. W trakcie dalszego leczenia pacjentów, po całkowitym ustąpieniu cech i objawów, rzadko obserwowano ponowne wystąpienie zespołu uwalniania cytokin.

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

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

Po dożylnym podaniu produktów białkowych obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych lub innych reakcji nadwrażliwości. W przeciwieństwie do zespołu uwalniania cytokin, typowe reakcje nadwrażliwości występują zazwyczaj podczas pierwszych minut po rozpoczęciu infuzji. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia

reakcji alergicznej podczas podawania produktu MabThera. Kliniczne objawy reakcji anafilaktycznej mogą wydawać się podobne do klinicznych objawów zespołu uwalniania cytokin (opisanego powyżej). Reakcje przypisywane nadwrażliwości były zgłaszane rzadziej, niż reakcje przypisywane uwalnianiu cytokin.

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

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

Zaburzenia sercowe

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

Toksyczność hematologiczna

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

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

Zakażenia

Podczas terapii produktem MabThera mogą wystąpić ciężkie infekcje, w tym zakończone zgonem. Produkt MabThera nie powinien być stosowany u pacjentów z czynną, ciężką infekcją (np. gruźlica, sepsa i zakażenia oportunistyczne, patrz punkt 3.4.8).

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

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt MabThera, łącznie z doniesieniami o przypadkach piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania dotyczącego pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie produktem MabThera może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B. U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i/lub HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

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

Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa uodparniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem MabThera u pacjentów z NHL oraz PBL i szczepionki z żywymi wirusami nie są zalecane. Pacjenci leczeni produktem MabThera mogą otrzymywać szczepionki zabite. Jednak odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W nierandomizowanym badaniu pacjenci z chłoniakiem nieziarniczym niskiego stopnia w fazie wznowy, którzy otrzymywali produkt MabThera w monoterapii w porównaniu z grupą zdrowych, nieleczonych osób wykazywali niższy stopień odpowiedzi na szczepienia przypominające z antygenem tężca (16% w porównaniu do 81%) i neoantygenem hemocyjaniny (KLH ang. *Keyhole Limpet Haemocyanin*) (4% w porównaniu do 76% biorąc pod uwagę >2-krotny wzrost miana przeciwciał). Biorąc pod uwagę podobieństwa między NHL i PBL, otrzymanie podobnych rezultatów spodziewane jest również u pacjentów z PBL. Nie było to jednak przedmiotem badań.

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

Reakcje skórne

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

Reumatoidalne zapalenie stawów, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń

Populacja pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nieleczona uprzednio metotreksatem

Stosowanie produktu MabThera nie jest zalecane u pacjentów nieleczonych uprzednio metotreksatem, ze względu na brak korzystnego stosunku ryzyka i korzyści takiego postępowania.

Reakcje związane z infuzją

Leczenie produktem MabThera wiąże się z występowaniem reakcji związanych z infuzją, które mogą się wiązać z uwalnianiem cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Przed każdym wlewem produktu MabThera należy zawsze podać w premedykacji lek przeciwbólowy/przeciwgorączkowy oraz lek przeciwhistaminowy. W przypadku pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów premedykację w postaci glikokortykosteroidów należy stosować każdorazowo przed wykonaniem wlewu produktu MabThera, w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew (patrz punkty 3.4.7).

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów większość zgłaszanych w trakcie badań klinicznych zdarzeń związanych z wlewem miało łagodne lub umiarkowane nasilenie. Najczęstszymi objawami były reakcje alergiczne takie jak: ból głowy, świąd, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, zaczerwienie, pokrzywka, nadciśnienie, gorączka. Na ogół odsetek pacjentów, u których występowały reakcje związane z wlewem był wyższy po pierwszym wlewie każdego cyklu w stosunku do drugiego wlewu. Częstość reakcji związanych z wlewem zmniejszała się w kolejnych cyklach leczenia. Zgłaszane reakcje zwykle ustępowały po zmniejszeniu szybkości lub przerwaniu infuzji produktu MabThera i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz, czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylniej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Należy ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały działania niepożądane krążeniowo-płucne. W zależności od nasilenia reakcji na wlew i koniecznych interwencji, należy czasowo lub na stałe przerwać podawanie produktu MabThera. W większości przypadków po całkowitym ustąpieniu

niu objawów infuzję można zastosować ponownie z szybkością zmniejszoną o 50% (np. z 100 mg/godz. do 50 mg/godz.).

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania produktu MabThera.

Nie są dostępne dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością serca (klasy III wg NYHA) lub ciężką, niekontrolowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. U leczonych produktem MabThera pacjentów obserwowano zmianę wcześniej istniejącej choroby niedokrwiennej serca w postaci jawną, np. dławicę piersiową, jak również występowanie migotania i trzepotania przedsionków. Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie oraz pacjentów, u których wcześniej występowały działania niepożądane krążeniowo-płucne, należy rozważyć ryzyko wystąpienia powikłań krążeniowych związanych z reakcjami wynikającymi z infuzji. W trakcie podawania leku tych chorych należy poddawać dokładnej kontroli. Ponieważ w trakcie infuzji produktu MabThera może występować niedociśnienie, należy rozważyć możliwość przerwania stosowania leków obniżających ciśnienie krwi na 12 godzin przed infuzją produktu MabThera.

Reakcje związane z wlewem u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń były podobne do obserwowanych w badaniach klinicznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Zaburzenia sercowe

U pacjentów leczonych produktem MabThera stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak niewydolność serca na tle trzepotania lub migotania przedsionków, niewydolność serca i (lub) zawał mięśnia sercowego. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie (patrz powyżej, punkt: Reakcje związane z infuzją).

Zakażenia

Jak wynika z wiedzy o mechanizmie działania produktu MabThera oraz ważnej roli limfocytów B w utrzymaniu prawidłowej odpowiedzi immunologicznej, u pacjentów leczonych produktem MabThera występuje zwiększone ryzyko zakażeń (patrz punkt 5.1). Podczas leczenia produktem MabThera może istnieć podwyższone ryzyko wystąpienia zakażeń w tym ciężkich (patrz punkt 4.8). Leku nie należy podawać pacjentom z czynnymi ciężkimi zakażeniami (np. gruźlica, sepsa, zakażenia oportunistyczne patrz punkt 3.4.8) lub ze znacznym obniżeniem odporności (np. osobom z bardzo niską liczbą limfocytów CD4 lub CD8).

Lekarze powinni zachować ostrożność, rozważając stosowanie produktu MabThera u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub z chorobami podstawowymi, które mogą sprzyjać występowaniu ciężkich zakażeń np. hypogammaglobulinemia. Zaleca się zbadanie poziomu immunoglobulin przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera.

Pacjenci zgłaszający objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia po leczeniu produktem MabThera powinni zostać bezzwłocznie poddani ocenie i odpowiedniemu leczeniu. Przed podaniem kolejnego cyklu leczenia pacjent powinien być poddany ocenie potencjalnego ryzyka zakażenia.

U pacjentów leczonych produktem MabThera z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów lub chorób autoimmunizacyjnych, włącznie z układowym toczeniem rumieniowatym i zapaleniem naczyń, zaobserwowano bardzo rzadkie śmiertelne przypadki wieloogniskowej postępującej leukoencefalopatii (PML).

Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń otrzymujących produkt MabThera, w tym z doniesieniami o przypadkach zakończonych zgonem.

U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HbCAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i/lub HbCAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Późna neutropenia

Przed każdym cyklem podawania produktu MabThera i regularnie do 6 miesięcy po zakończeniu terapii, jak również w przypadku pojawienia się oznak lub objawów zakażenia, należy oznaczać poziom neutrofilii we krwi.

Reakcje skórne

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

Immunizacja

Lekarze powinni sprawdzić, jakie szczepienia są konieczne u osób, u których rozważa się zastosowanie produktu MabThera i powinni postępować zgodnie z miejscowymi/ krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień dorosłych przeciw chorobom zakaźnym. Szczepienia powinny być wykonane co najmniej 4 tygodnie przed pierwszym podaniem produktu MabThera.

Nie badano bezpieczeństwa uodporniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem MabThera. Dlatego też szczepionki z żywymi wirusami nie są zalecane podczas terapii produktem MabThera lub u pacjentów z obniżoną liczbą limfocytów B.

Pacjenci leczeni produktem MabThera mogą otrzymywać szczepionki zabite. Jednak odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W randomizowanym badaniu, pacjenci z RZS leczeni produktem MabThera i metotreksatem uzyskali porównywalną odpowiedź na szczepienia przypominające z antygenem tężca (39 % w porównaniu do 42 %), obniżoną odpowiedź na polisacharydową szczepionkę pneumokokową (43 % w porównaniu do 82 % w odniesieniu do przynajmniej 2 serotypów przeciwciał pneumokokowych) i neoantygenem hemocyjaniny (KLH ang. *Keyhole Limpet Haemocyanin*) (47 % w porównaniu do 93 %), otrzymywany 6 miesięcy po zakończeniu terapii produktem MabThera w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko metotreksat. Jeśli zaistnieje potrzeba zastosowania zabitych szczepionek podczas terapii produktem MabThera, powinny być one podane w czasie do 4 tygodni przed podaniem kolejnej dawki produktu MabThera.

Ogólnie na podstawie doświadczeń z terapią MabThera stosowana przez ponad rok u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, stosunek pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał przeciw antygenom paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy i anatoksyny tężca był podobny do obserwowanego wyjściowo.

Współistniejące/sekwencyjne użycie innych DMARDs u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Jednoczesne stosowanie MabThera i innych terapii przeciwreumatycznych nie rekomendowanych do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, nie jest zalecane.

Istnieją ograniczone dane z badań klinicznych służące do oceny bezpieczeństwa sekwencyjnego używania innych DMARDs (w tym inhibitory TNF i inne leki biologiczne) po leczeniu produktem MabThera (patrz punkt 3.4.11). Dostępne dane wskazują że częstość występowania klinicznie istotnych infekcji jest taka sama jak u pacjentów wcześniej leczonych produktem MabThera. Jednak pacjenci u których po leczeniu produktem MabThera stosowane są leki biologiczne i(lub) DMARDs powinni być obserwowani w kierunku objawów infekcji.

Nowotwory złośliwe

Leki immunomodulujące mogą nasilać ryzyko występowania nowotworów złośliwych. Opierając się na ograniczonym doświadczeniu w użyciu produktu MabThera w reumatoidalnym zapaleniu stawów wydaje się, że dostępne obecnie dane nie potwierdzają zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych. Jednak ryzyko rozwoju guzów litych nie zostało obecnie wykluczone.

3.4.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

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

Ciąża

Wiadomo, że immunoglobuliny klasy IgG przenikają przez barierę łożyskową.

Nie oceniano w badaniach klinicznych liczby limfocytów B u ludzkich noworodków po stosowaniu produktu MabThera u matek. Nie ma odpowiednich i dobrze kontrolowanych danych pochodzących z badań przeprowadzonych wśród ciężarnych, jednakże u niektórych noworodków matek poddanych działaniu produktu MabThera podczas ciąży odnotowano przejściowe zmniejszenie liczby limfocytów B oraz limfocytopenię. Podobne objawy zaobserwowano w badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3). Z tych powodów produkt MabThera nie powinien być stosowany u kobiet ciężarnych z wyłączeniem przypadków, w których możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

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

Płodność

Badania na zwierzętach nie ujawniły szkodliwego wpływu rytuksymabu na narządy rozrodcze.

3.4.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

W populacji chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów 283 pacjentów otrzymywało kolejne leczenie biologiczne DMARD po terapii lekiem MabThera. W grupie tych pacjentów częstość występowania klinicznie istotnych infekcji wynosiła 6,01 na 100 pacjento-lat, w porównaniu do częstości 4,97 na 100 pacjento-lat w grupie otrzymującej biologiczne DMARD.

3.4.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

3.4.13. Obecny sposób finansowania i reguły refundacji dotyczące komparatora

W chwili powstawania opracowania rytuksymab dostępny jest bezpłatnie dla pacjentów w ramach katalogu chemioterapii, opisanego szczegółowo w załączniku C.51. Obwieszczenia Ministra Zdrowia r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który wejdzie w życie 1 stycznia 2015 r. (MZ 19/12/2014).

3.5. Status refundacyjny komparatorów dla obinutuzumabu refundowanych w warunkach polskich

Tabela 21. Refundowane komparatory dostępne w Polsce (MZ 19/12/2014).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	1099.0, Chlorambucilum	241,48	253,55	253,55	C.8.	bezpłatne	0
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	C.51.	bezpłatne	0
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1035.0, Rituximabum	6112,52	6418,15	6418,15	C.51.	bezpłatne	0

C.8., C.51.. – oznaczenia numerów załączników do Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 19/12/2014).

3.6. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[Redacted]	opis analizy problemu decyzyjnego, opracowanie piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	opis analizy problemu decyzyjnego, opracowanie piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[Redacted]	opis komparatorów na podstawie ChPL, opracowanie piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu

3.7. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacje kliniczne CLL.	11
Tabela 2. Dobór schematu chemioterapii CLL (NCCN 5.2014).	15
Tabela 3. Zapadalność na CLL w Polsce.	24
Tabela 4. Liczba chorych z CLL poddawanych leczeniu 1 linii od razu po rozpoznaniu.	24
Tabela 5. Liczba chorych z CLL z odroczonym rozpoczęciem leczenia.	24
Tabela 6. Odsetki chorych z CLL, u których rozpoczęto leczenie 1 linii w późniejszym terminie (średnia ważona na podstawie badania ankietowego).	25
Tabela 7. Łączna liczba chorych z CLL otrzymujących leczeni 1 linii w 2014 roku.	25
Tabela 8. Liczba chorych z CLL, u których w 1 linii nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny.	26
Tabela 9. Liczba chorych z CLL w stanie ECOG = 1, u których w 1 linii nie należy stosować pełnej dawki fludarabiny.	26
Tabela 10. Liczba chorych z CLL, kwalifikujących się do terapii opartej na obinutuzumabie.	27
Tabela 11. Premedykacja do podawania przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego GAZYVARO w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z wlewem.	31
Tabela 12. Dawkowanie produktu leczniczego GAZYVARO przez 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni.	32
Tabela 13. Dawkowanie produktu leczniczego GAZYVARO przez 6 cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni.	34
Tabela 14. Uzasadnienie doboru komparatorów (schematy obejmujące co najmniej 3% pacjentów, w kolejności według udziałów).	47
Tabela 15. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem (ICD-10: C91.1).	58
Tabela 16. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	65
Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase przez Elsevier.	65
Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane.	66
Tabela 19. Charakterystyka (critical appraisal) badania Knauf 2009.	67
Tabela 20. Charakterystyka (critical appraisal) badania MaBLE.	70
Tabela 21. Refundowane komparatory dostępne w Polsce (MZ 19/12/2014).	100