



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej

Rytuksymab,
W rozpoznaniach zakwalifikowanych
do kodów ICD-10: C47.5
Raport ws. w sprawie oceny świadczenia opieki
zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-12/2014

Warszawa, marzec 2014 r.

Zastosowane skróty:

AE – ang. Adverse Event – zdarzenie niepożądane

CHMP – ang. Committee for Human Medicinal Products – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CT – ang. Computer Tomography – Tomografia Komputerowa/TK

CTH – chemioterapia

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PICO – ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome – populacja, interwencja, komparator, wynik

WHO – ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną rytuksymab

Zakres wyłączenia jawności: dane przekazane przez NFZ dotyczące średnich ważonych cen za mg produktów stosowanych w chemioterapii niestandardowej dla leków przedsiębiorców posiadających aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną rytuksymab

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności: przedsiębiorcy posiadający aktualne dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną rytuksymab.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny	6
2.1.1. Opis świadczeń alternatywnych	8
2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej	8
2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory	9
2.2.1. Interwencje	9
2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	9
2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane	11
2.2.1.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	12
3. Opinie ekspertów	12
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	12
4.1. Rekomendacje kliniczne	12
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	12
5. Analiza kliniczna	13
5.1. Metodologia analizy klinicznej	13
5.2. Wyniki analizy klinicznej	14
5.3. Bezpieczeństwo	14
5.4. Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa	23
6. Analiza ekonomiczna	23
6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	23
6.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej	23
6.3. Wyniki analizy ekonomicznej	23
6.4. Podsumowanie analizy ekonomicznej	24
7. Analiza wpływu na budżet	24
8. Podsumowanie	24
8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	24
9. Piśmiennictwo	26

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

10-01-2014
MZ-PLD-460-19199-72/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie rytuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C47.5 (Nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego, nerwy obwodowe miednicy) w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

rytuksymab

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

C47.5 (nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego, nerwy obwodowe miednicy) w ramach programu chemioterapii niestandardowej

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania rytuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C47.5 (nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego, nerwy obwodowe miednicy) w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Zlecenie z dnia 10 stycznia 2014 roku przekazane pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLD-460-19199-72/DJ/14. W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań bewacyzumabu oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

2.1. Problem zdrowotny

Nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego (układ nerwowy zarządzający organami wewnętrznymi oraz przemianą materii) stanowią różnorodną grupę chorób nowotworowych powstających z komórek tworzących nerwy i zwoje nerwowe (skupiska komórek nerwowych), a także osłonki nerwów obwodowych. Ze względu na wielokierunkowe możliwości przekształcania się płodowych komórek struktur nerwowych nowotwory te odznaczają się złożonym obrazem mikroskopowym. Poszczególne struktury obwodowego i autonomicznego układu nerwowego stanowią punkt wyjścia następujących nowotworów:

- nerwy i osłonki nerwów obwodowych – złośliwy nowotwór wywodzący się z osłonek nerwów obwodowych (ze skrótu angielskiej nazwy zwyczajowo określanej MPNST),
- zwoje nerwowe współczulne i przywspółczulne (nerwy współczulne w dużym uproszczeniu odpowiedzialne są za przygotowanie organizmu do walki lub ucieczki, a przywspółczulne za odpoczynek organizmu oraz poprawę trawienia):
 - o zlokalizowane w rdzeniu nadnerczy – guz chromochłonny,
 - o położone poza nadnerczami – nerwiak przyzwojowy, inaczej przyzwojak,
- zwoje nerwowe współczulne – nerwiak zarodkowy współczulny,
- zwoje i włókna układu nerwowego autonomicznego przewodu pokarmowego i jamy brzusznej – guzy podścieliskowe przewodu pokarmowego (ze skrótu angielskiej nazwy zwyczajowo określanej GIST) (KRN 21.03.2014).

Epidemiologia

MPNST stanowi zaledwie 5-15% mięsaków tkanek miękkich. W połowie przypadków MPNST powstaje z wcześniej istniejącego nerwiakowłókniaka w przebiegu choroby genetycznej – nerwiakowłókniakowości typu 1, której częstość szacuje się na 1:3500 osób. MPNST rozwija się u 10% chorych na tę chorobę, głównie w 2. i 3. dekadzie życia. W pozostałych przypadkach MPNST, niezwiązanych z dziedzicznymi zmianami genetycznymi można stwierdzić łączność punktu wyjściowego nowotworu z nerwem obwodowym. W całej populacji ryzyko rozwoju niedziedzicznej postaci MPNST szacowane jest na 0,001%. Nowotwór powstaje u ludzi najczęściej w wieku 40-50 lat, z jednakową częstością u obu płci. Wśród czynników zwiększających ryzyko wystąpienia MPNST wymienia się też przebytą radioterapię. W rzadkich przypadkach obserwowano powstanie MPNST z innych nowotworów, takich jak nerwiaki, guzy chromochłonne lub nerwiak zwojowy.

W większości przypadków guzów chromochłonnych lub przyzwojaków nieznane są przyczyny powstania i nie udało się zidentyfikować swoistych defektów genetycznych. Mogą one występować wieloogniskowo u 10% chorych i najczęściej dotyczą osób w 4. i 5. dekadzie życia. U 25% chorych nowotwory te występują rodzinnie, a powstają na tle wrodzonych zespołów genetycznych związanych z dziedziczną mutacją genu. Postaci dziedziczne dotyczą osób młodszych w 2-4. dekadzie życia i występują wieloogniskowo u 25-50% chorych.

W przypadkach nerwiaka zarodkowego współczulnego nie zidentyfikowano czynników środowiskowych, związanych z dietą lub stylem życia, które wpływałyby na większe ryzyko zachorowania. Czynnikiem genetycznym

odpowiada za 1-2% przypadków nerwiaka zarodkowego występujących dziedzicznie. Prawie 70% przypadków nerwiaka zarodkowego występuje u dzieci do 5. roku życia.

Do klasyfikacji zaawansowania MPNST stosowana jest skala TNM umożliwiająca podział na 4 stadia. Cecha T określa wielkość guza pierwotnego, N – przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, a M – przerzuty odległe przedstawione w tabeli 2. Do ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego konieczne jest również określenie stopnia mikroskopowej złośliwości w skali od G1 (najmniej złośliwy) do G3 (najbardziej złośliwy). Opierając się na tych cechach określa się stopień zaawansowania.

MPNST występuje w następujących wariantach:

- Postać klasyczna – wrzecionowatokomórkowa i pleomorficzna (obejmuje też nowotwory wtórne powstałe w polu napromieniania, może zawierać obszary martwicy i wykazywać podobieństwo do tkanki chrzęstnej, kostnej, a nawet mięśniowej – guz Tritona). Około połowy przypadków stanowią postaci wrzecionowatokomórkowe MPNST, związane z zespołem genetycznym nerwiakowłókniakowości typu 1, które rozwijają się na podłożu zmian łagodnych – nerwiakowłókniaków.
- Rzadszą odmianę stanowi wariant epitalioidny – powstaje zwykle w bardziej powierzchownych lokalizacjach, również między innymi z przekształcenia łagodnego nerwiaka do MPNST (KRN 21.03.2014).

Diagnostyka

Do rozpoznania MPNST konieczne jest badanie mikroskopowe materiału pobranego z biopsji chirurgicznej (pobranie chirurgicznie kawałka tkanki) lub gruboigłowej (pobranie wałeczka tkanki za pomocą grubej igły) ogniska nowotworu. Do określenia wielkości nowotworu, wykluczenia przerzutów, zaplanowania biopsji, a także dalszego leczenia konieczne jest zazwyczaj wykonanie również badań obrazowych (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa PET).

Podstawowym kryterium rozpoznania większości guzów chromochłonnych i przyzwojaków jest stwierdzenie guza/ów w badaniach obrazowych oraz zwiększonego stężenia katecholamin w surowicy lub zwiększonego wydalania ich metabolitów (związków, w które zamieniają się podczas wędrówki przez organizm) z moczem. Ostateczne rozpoznanie ustalane jest na podstawie badania mikroskopowego guza. Do oceny wyjściowego zaawansowania procesu nowotworowego pomocna może być scyntygrafia z użyciem MIBG (radioizotopu jodu) (KRN 21.03.2014).

Objawy kliniczne

Nowotwory nerwów obwodowych i układu autonomicznego mogą powstawać w dowolnym miejscu ciała człowieka. Zazwyczaj obserwuje się wzrost guza położonego na kończynach lub tułowiu. Guz może powodować objawy bólowe związane z uciskiem lub zajęciem sąsiednich struktur, a także objawy neurologiczne, wynikające z nacieku lub ucisku przez nowotwór nerwów obwodowych lub zniszczenia rdzenia kręgowego. Ponieważ neurony mają zdolność do wytwarzania neuroprzekaźników i neurohormonów, drugą grupę stanowią objawy wywołane czynnością wydzielniczą komórek nowotworowych.

W przypadku MPNST dominującym objawem jest wzrost guza w tkankach miękkich, najczęściej położonego na kończynach. Rzadsze jest umiejscowienie guza na tułowiu.

W guzie chromochłonnym i przyzwojakach dominują objawy związane z wydzielaniem przez komórki nowotworu amin katecholowych (inaczej katecholamin, czyli neurohormonów), a także innych hormonów (np. wazopresyna, somatostatyna, kalcytonina, glikokortykosteroidy, erytropoetyna, ACTH).

Takie objawy, jak nadciśnienie tętnicze, szybkie bicie serca, osłabienie, gorączka, ból głowy występują nagle po zadziałaniu czynników stymulujących wyrzut amin katecholowych (wysiłek fizyczny, uciśnięcie brzucha, obfity posiłek, stres, leki). Guzy chromochłonne mogą ulec rozpadowi i samoistnemu pęknięciu, wywołując objawy zapalenia otrzewnej i wstrząsu. Gwałtowne wahania ciśnienia tętniczego mogą wystąpić podczas znieczulenia i zabiegu operacyjnego u osoby z nierozpoznanym guzem chromochłonnym wydzielającym katecholaminy. W 25% przypadków guzy chromochłonne są bezobjawowe, częściowo na skutek unieczynnienia wydzielanych hormonów przez same komórki nowotworowe (KRN 21.03.2014).

Leczenie

Zasady leczenia MPNST są takie same jak mięsaków tkanek miękkich. W postaciach zlokalizowanych podstawowe znaczenie ma leczenie operacyjne, które często wymaga skojarzenia z radioterapią. W przypadkach zmian nieoperacyjnych i przerzutowych stosowana jest chemioterapia zawierająca takie leki cytostatyczne, jak antracykliny i/lub ifosfamid.

Trudne jest jednoznaczne określenie wpływu wymienionych metod na długość życia chorych, ponieważ rzadkie występowanie tych nowotworów uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnych badań. Wiele nowych leków wykazuje aktywność w tej rzadkiej grupie schorzeń (między innymi inhibitory szlaku mTOR, inhibitory kinaz tyrozynowych – leki hamujące przewodzenie szlaków przekazywania sygnałów w komórkach).

Pacjenci po leczeniu zlokalizowanej postaci MPNST wymagają obserwacji i wykonywania kontrolnych badań obrazowych klatki piersiowej ze względu na ryzyko wystąpienia przerzutów, w szczególności do płuc. Odsetek przeżycia 5-letniego wynosi 50-55%. Pacjenci w trakcie lub po przebyciu leczenia z powodu mięsaka założyli w Polsce stowarzyszenie „Sarcoma”, które zajmuje się wsparciem osób cierpiących na te rzadkie choroby. Chorzy na nerwiakowłóknikowość typu 1 powinni być objęci poradnictwem genetycznym i obserwacją ze względu na wysokie ryzyko powstania nowotworu złośliwego. Odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na MPNST w przebiegu nerwiakowłóknikowości wynosi jedynie 20-30%. Poradnictwo genetyczne i obserwacja zalecane jest również osobom, u których wykryto guz chromochłonny lub przyzwojaka. U około 50% z nich dochodzi do powstania przerzutów po wycięciu ogniska pierwotnego nowotworu.

Nie są znane skuteczne metody profilaktyki zarówno pierwotnej, jak i wtórnej nowotworów złośliwych nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego. Dostępne badania nie potwierdziły wpływu badań przesiewowych na zmniejszenie umieralności w nerwiaku zarodkowym, a jeśli chodzi o MPNST i guzy chromochłonne, nie dysponujemy danymi dotyczącymi badań przesiewowych.

Podstawową rolę w leczeniu zlokalizowanych postaci przyzwojaków i guza chromochłonnego odgrywa radykalne leczenie operacyjne (operacja z zamiarem usunięcia całego nowotworu) poprzedzone leczeniem farmakologicznym lekami blokującymi receptory α - i β -adrenergiczne (odbiorniki neuroprzekaźników produkowanych przez komórki nowotworowe).

Natomiast u chorych z nieoperacyjnymi zmianami nowotworowymi stosuje się:

- leczenie chirurgiczne paliatywne (operacja zmniejszająca jedynie objawy nowotworu),
- farmakologiczną blokadę receptorów α - i β - adrenergicznych w celu łagodzenia objawów choroby,
- radio- lub krioablację (niszczenie komórek nowotworu za pomocą niskiej temperatury lub promieniowania),
- radioterapię paliatywną (zmniejszającą jedynie objawy nowotworu),
- chemioterapię paliatywną zawierającą takie leki cytostatyczne, jak winkrystyna, dakarbazyna i cyklofosfamid.

Trudne jest jednoznaczne określenie wpływu wymienionych metod na długość życia chorych, ponieważ rzadkie występowanie tych nowotworów uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnych badań. Wiele nowych leków wykazuje aktywność w tej rzadkiej grupie schorzeń (między innymi inhibitory szlaku mTOR, inhibitory kinaz tyrozynowych – leki hamujące przewodzenie szlaków przekazywania sygnałów w komórkach) (KRN 21.03.2014).

2.1.1. Opis świadczeń alternatywnych

Podsumowując zawartość Załącznika 1. do niniejszego raportu, w przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla bewacyzumabu:

Tabela 1. Leki refundowane w ramach chemioterapii.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
Leczenie nowotworów nerwów obwodowych miednicy	cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, idarubicyna, ifosfamid, irinotekan, izotreonina, karboplatyna, tiotepa, topotekan, winblastyna, winkrystyna, winorelbina

2.1.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 2. Liczba zachorowań (LZ) w podziale na kody rozpoznań

Rok	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
LZ	20	31	45	52	44	47	47	58	68	64	63	74	58	75	78	82

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/km/> dostęp 12.03.2014, dane lat 2012-2014 stanowią ekstrapolację danych z lat 1999-2011

2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.2.1. Interwencje

2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

rytuksymab

Postać farmaceutyczna: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 2 czerwca 1998 (procedura centralna)

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

Chłoniaki nieziarnicze

Nie zaleca się redukcji dawek produktu MabThera. W przypadku, gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy stosować standardy zmniejszenia dawek dla chemioterapeutycznych produktów leczniczych.

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 nieziarnicze 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 nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie

Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze 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 nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie

Zalecana dawka produktu MabThera w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze 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 dożylny raz w tygodniu, przez 4 tygodnie.

W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki nieziarnicze, 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 dożylny jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie.

Chłoniaki nieziarnicze 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 nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B.

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/m^2 powierzchni ciała w 0. dniu pierwszego cyklu terapii, a następnie 500 mg/m^2 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.

Na 30 minut przed wlewami produktu MabThera należy podać dożylnie 100 mg metyloprednizolonu w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew. Przed każdym wlewem produktu MabThera należy zawsze podać w premedykacji lek przeciwbólowy/przeciwgorączkowy (np. paracetamol) oraz lek przeciwhistaminowy (np. difenhydraminę).

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 osiągana 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.

Pierwsza infuzja każdego cyklu leczenia

Zalecana początkowa szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz.; po pierwszych 30 minutach można ją zwiększać o 50 mg/godz. co 30 minut do maksymalnie 400 mg/godz.

Druga infuzja każdego cyklu leczenia

Kolejne dawki produktu MabThera można podawać w infuzji z początkową szybkością 100 mg/godz., którą można stopniowo zwiększać o 100 mg/godz. co 30 minut do maksymalnie 400 mg/godz.

Ziarniniakowatość z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowe zapalenie wielonaczyniowe

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

Przed każdym wlewem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwbólowego/przeciwgorączkowego (np. paracetamolu) i przeciwhistaminowego (np. difenhydraminy).

Zalecana dawka produktu MabThera stosowana do indukcji remisji ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowego zapalenia wielonaczyniowego wynosi 375 mg/m^2 powierzchni ciała. Należy ją podawać za pomocą wlewu dożylnego raz w tygodniu przez 4 tygodnie (w sumie 4 wlewy).

Przez 1–3 dni przez pierwszym wlewem produktu MabThera zalecane jest dożylnie podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę (ostatnią dawkę metyloprednizolonu można podać w dniu wykonania pierwszego wlewu produktu MabThera). Następnie powinno się doustnie podawać prednizon w dawce 1 mg/kg/dobę w czasie stosowania produktu MabThera i po zakończeniu leczenia (nie należy przekraczać dawki 80 mg/dobę, a dawkę należy stopniowo zmniejszać tak szybko, jak to możliwe w oparciu o potrzeby kliniczne).

Pierwszy wlew: zalecana początkowa szybkość wlewu produktu MabThera wynosi 50 mg/h; następnie można ją zwiększać o 50 mg/h co 30 minut do maksymalnie 400 mg/h.

Kolejne wlewy (od 2. do 4.): kolejne wlewy produktu MabThera można rozpoczynać z szybkością 100 mg/h, a następnie zwiększać szybkość o 100 mg/h co 30 minut do maksymalnie 400 mg/h.

W przypadku pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwko pneumocystozie (ang.

pneumocystis jiroveci pneumonia, PCP) w czasie stosowania produktu MabThera i po jego zakończeniu, według potrzeby (ChPL MabThera).

Mechanizm działania: Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów (ChPL MabThera).

Tabela 3. Kraje, w których lek jest zarejestrowany

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny
Zjednoczone Emiraty Arabskie; Albania; Armenia; Argentyna; Austria; Australia; Aruba; Bośnia i Hercegowina; Bangladesz; Belgia; Bahrain; Brazylia; Białoruś; Szwajcaria; Chile; Chiny; Kolumbia; Kuba; Cypr; Czechy; Niemcy; Dania; Ekwador; Egipt; Hiszpania; Finlandia; Francja; Wielka Brytania; Gruzja; Grecja; Hong Kong; Chorwacja; Kanada, Węgry; Indonezja; Irlandia; Izrael; Irak; Iran; Islandia; Włochy; Jamajka; Jordan; Korea Południowa; Kuwejt; Kazachstan; Liban; Litwa; Luksemburg; Łotwa; Moldova; Macedonia; Meksyk; Holandia; Norwegia; Nepal; Nowa Zelandia; Oman; Filipiny; Polska; Portugalia; Katar; Rumunia; Serbia; Rosja; Arabia Saudyjska; Szwecja; Słowenia; Słowacja; Syria; Tajlandia; Tunezja; Turcja; Trynidad i Tobago; Tajwan; Ukraina; Urugwaj; Wenezuela; Jemen; Republika Południowej Afryki; Singapur	MabThera	Roche
Wietnam	Reditux	Dr Reddy's
USA	Rituxan	Genentech
		Idec
Japonia		Zensei Yakuhin
na podstawie: http://www.drugs.com/international/rituximab.html (dostęp 20.03.2014 r.)		

2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

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 grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z 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.

Ziarniniakowość z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowe zapalenie wielonaczyniowe

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

2.2.1.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Nie odnaleziono wcześniejszych opinii Rady Przejrzystości dotyczących przedmiotowej technologii w przedmiotowych wskazaniach.

Tabela 4. Aktualny sposób finansowania rytuksymabu

Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Refundowane wskazanie / nowotwory
MabThera, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, 5909990418817	1035.0, Rituximabum	Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83), leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08); C84 obwodowy i skórny chłoniak z komórek T; C84.0 ziarniak grzybiasty; C84.1 choroba Sezary' ego; C84.2 chłoniak strefy T; C84.3 chłoniak limfoepitelioidalny; C84.4 obwodowy chłoniak z komórek T; C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T; C85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych; C85.0 mięsak limfatyczny; C85.1 chłoniak z komórek b, nieokreślony; C85.7 inne określone postacie chłoniaka nieziarnicznego; C85.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony; C88 złośliwe choroby immunoproliferacyjne; C88.0 makroglobulinemia Waldenströma; C88.1 choroba łańcuchów ciężkich alfa; C88.2 choroba łańcuchów ciężkich gamma; C88.3 choroba immunoproliferacyjna jelita cienkiego; C88.7 inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne; C88.9 złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone; C91 białaczka limfatyczna; C91.0 ostra białaczka limfoblastyczna; C91.1 przewlekła białaczka limfocytowa; C91.2 podostra białaczka limfocytowa; C91.3 białaczka prolimfocytarna; C91.4 białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell); C91.5 białaczka dorosłych z komórek T; C91.7 inna białaczka limfatyczna; C91.9 białaczka limfatyczna, nieokreślona
MabThera, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 500 mg; 1 fiol. a 50 ml; 5909990418824		

3. Opinie ekspertów

Żaden z ekspertów, do których wysłano prośbę o opinię, nie odpowiedział na prośbę o opinię ekspercką.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Nie odnaleziono jakiegokolwiek rekomendacji odnoszącej się do stosowania rytuksymabu w nowotworach nerwów obwodowych.

4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 5. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w nowotworach złośliwych mózgu.

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN 21.03.2014) nie podano metodyki opracowanych informacji	Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów w leczeniu nowotworów nerwów obwodowych stosuje się antracykliny (w Polsce refundowana jest: doksorubicyna, epirubicyna i idarubicyna) i lub ifosfamid (również refundowany)
UpToDate 2014	Leczenie nowotworów nerwów obwodowych opiera się głównie na leczeniu chirurgicznym. U niektórych pacjentów stosuje się wyłącznie obserwację, np. u pacjentów z diagnozą: <ul style="list-style-type: none"> – Bezobjawowe nerwiakowłókniaki lub inne nowotwory bez podejrzenia o złośliwości – Nerwiakowłókniaki podskórne, skórne nerwiakowłókniaki i inne nerwiakowłókniaki z niskim podejrzeniem nowotworu złośliwego – Nienowotworowe guzy – Guzy powodujące minimalne objawy w podeszłym wieku. W chemioterapii nowotworów nawracających stosuje się głównie schematy oparte o doksorubicynę, ifosfamid, gemcytabinę oraz temozolomid

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia w zakresie informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu w nowotworach mózgu.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;

- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: rituximab.

Data ostatniego wyszukiwania: 12.03.2014.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 10 marca 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne stanowiły podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostały do analizy badania obserwacyjne, badania typu case series (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję.

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym, rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategia wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

Tabela 6 Kryteria włączenia oraz wykluczenia

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> pacjenci z nowotworami złośliwymi nerwów obwodowych – nerwy obwodowe miednicy	-
<u>Interwencja:</u> rytuksymab	-
<u>Komparator:</u> Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące wnioskowaną interwencję z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, badania bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy.
<u>Rodzaj badania:</u> – opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), – rekomendacje finansowe, – badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z <i>follow up</i> umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.
<u>Filtry:</u> język angielski oraz polski	-
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne kliniczne punkty końcowe: – śmiertelność – odpowiedź na leczenie, – jakość życia, – inne – działania niepożądane.	-

Choć dołożono starań, by odszukać wszelkie dostępne dowody, wyszukiwanie nie spełnia warunków przeglądu systematycznego.

Publikacje spełniające kryteria przeprowadzonego przeglądu pokrywają się z wnioskowanym wskazaniem, zgodnie z przedstawionym poniżej schematem.

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów do nowotworów nerwów obwodowych zalicza się następujące nowotwory:

- nerwy i osłonki nerwów obwodowych – złośliwy nowotwór wywodzący się z osłonek nerwów obwodowych (ze skrótu angielskiej nazwy zwyczajowo określanej MPNST),
- zwoje nerwowe współczulne i przywspółczulne:
 - zlokalizowane w rdzeniu nadnerczy – guz chromochłonny,
 - położone poza nadnerczami – nerwiak przywojowy, inaczej przywojak,
- zwoje nerwowe współczulne – nerwiak zarodkowy współczulny,
- zwoje i włókna układu nerwowego autonomicznego przewodu pokarmowego i jamy brzusznej – guzy podścieliskowe przewodu pokarmowego (ze skrótu angielskiej nazwy zwyczajowo określanej GIST).

W związku z tym, że zlecenie dotyczy nowotworów nerwów obwodowych zlokalizowanych w obrębie miednicy strategię wyszukiwania skonstruowano tak, aby obejmowała wszelkie nowotwory zlokalizowane w obrębie miednicy w leczeniu, których stosowano rytuksymab.

5.2. Wyniki analizy klinicznej

Na drodze przeglądu systematycznego nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów skuteczności rytuksymabu w leczeniu nowotworów złośliwych nerwów obwodowych zlokalizowanych w obrębie miednicy.

5.3. Bezpieczeństwo

Doświadczenie dotyczące pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową

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

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

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

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się: działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), infekcje, zdarzenia sercowo-naczyniowe.

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

Częstość występowania działań niepożądanych odnotowanych dla produktu MabThera w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią podsumowano w Tabeli 1. W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Występowanie zdefiniowano, jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) oraz rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$). Działanie niepożądane zidentyfikowane jedynie podczas badań porejestacyjnych, dla których nie można oszacować częstości występowania, wymieniono w rubryce „częstość nieznana”.

Tabela 7. Polekowe działania niepożądane rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejstracyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią.

Klasyfikacja	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana ⁸
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, [†] zapalenie oskrzeli	posocznica, [†] zapalenie płuc, [†] infekcje z gorączką, [†] półpasiec, [†] zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, [†] ostre zapalenie oskrzeli, [†] zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B ¹		poważne infekcje wirusowe ² zakażenia wywołane Pneumocystis jirovecii	PML	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia, leukopenia, [†] neutropenia z gorączką, [†] trombocytopenia	niedokrwistość, [†] niedokrwistość plastyczna, [†] granulocytopenia	zaburzenia krzepnięcia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, limfadenopatia		przemijające podwyższenie poziomu IgM w surowicy ³	późna neutropenia ³
Zaburzenia układu immunologicznego	działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy	nadwrażliwość		anafilaksja	zespół lizy guza ⁴ , zespół uwolnienia cytokin ⁴ , choroba posurowicza,	związana z wlewem ostra odwracalna małopłytkowość ⁴
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia				
Zaburzenia psychiczne			depresja, nerwowość			
Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój	zaburzenia smaku		neuropatia obwodowa, porażenie nerwu twarzewego ⁵	neuropatia nerwów czaszkowych, utrata innych zmysłów ⁵
Zaburzenia oka		zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek			ciężka utrata widzenia ⁵	
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne, ból ucha				utrata słuchu ⁵
Zaburzenia serca		[†] zawał serca ^{4,6} , arytmia, [†] migotanie przedsionków, tachykardia, [†] zaburzenia sercowe	[†] niewydolność lewokomorowa, [†] częstoskurcz nadkomorowy, [†] częstoskurcz komorowy, [†] dławica piersiowa, [†] niedokrwienie mięśnia serca, bradykardia	ciężkie zdarzenia sercowe ^{4,6}	niewydolność serca ^{4,6}	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie, hipotonia ortostaticzna, niskie ciśnienie			zapalenie naczyń (głównie skórnych), leukocytklastyczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddech., klatki piersiowej i śródpiersia		skurcz oskrzeli ⁴ , choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa	astma, zarostowe zapalenie oskrzelików, zaburzenia płucne, hipoksja	śródmieższowa choroba płuc ⁷	niewydolność oddechowa ⁴	nacieki płucne,
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła	powiększenie obwodu brzucha		perforacja żołądka lub jelit ⁷	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, [†] łyseń	pokrzywka, potliwość, poty nocne, [†] choroby skóry			poważne reakcje skórne o typie pęcherzowym, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczna-rozplywna naskórka (zespół Lyella) ⁷	
Zaburzenia mięśniowo-		wzmoczone napięcie mięśniowe, bóle				

Klasyfikacja	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana ⁸
szkieletowe i tkanki łącznej		mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					niewydolność nerek ⁴	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, ⁺ zmęczenie, ⁺ dreszcze, ⁺ niewydolność wielonarządowa ⁴	ból w miejscu wkłucia			
Badania diagnostyczne	obniżony poziom IgG					

W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniało działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych symbolem „+”, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane (≥ stopnia 3 wg kryteriów toksyczności NCI). Odnotowano jedynie najwyższe częstości występowania obserwowane w badaniach

¹ w tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu R-FC w u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL

² patrz również poniżej, punkt „Zakażenia”

³ patrz również poniżej punkt „Hematologiczne działania niepożądane”

⁴ patrz również poniżej punkt „Działania niepożądane związane z wlewem”. Przypadki zakończone zgonem zgłaszane rzadko

⁵ objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii nerwów czaszkowych. Pojawiały się w różnym okresie, nawet do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia produktem MabThera.

⁶ obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoxycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem.

⁷ w tym przypadki zakończone zgonem.

⁸ częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych)

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

Działania niepożądane związane z wlewem

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

Zakażenia

Produkt MabThera powoduje spadek liczby limfocytów B u około 70–80% pacjentów, przy czym obniżenie poziomu immunoglobulin w surowicy występuje u mniejszości pacjentów. W badaniach randomizowanych odnotowano większą częstość występowania półpaśca oraz zakażeń miejscowych wywołanych przez drożdżaki w ramieniu zawierającym produkt MabThera. Ciężkie zakażenia obserwowano u około 4% pacjentów leczonych produktem MabThera w monoterapii. Większa częstość występowania wszystkich rodzajów zakażeń, w tym zakażeń stopnia 3. i 4., w porównaniu z grupą kontrolną, obserwowana była podczas leczenia podtrzymującego produktem MabThera w okresie do 2 lat. Nie stwierdzono skumulowanej toksyczności dotyczącej zakażeń w ciągu 2 lat leczenia. Ponadto podczas leczenia produktem MabThera odnotowano również inne poważne zakażenia wirusowe, zarówno nowe, reaktywowane, jak i ich zaostrzenia, z których część zakończyła się zgonem. Większość pacjentów otrzymywała produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub jako część leczenia polegającego na przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego. Przykładami wyżej wymienionych ciężkich zakażeń wirusowych są zakażenia wywołane przez wirusy z grupy Herpes (wirus cytomegalii, wirus ospy wietrznej-półpaśca oraz wirus opryszczki), wirus JC (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML)) oraz wirus zapalenia

wątroby typu C. W badaniach klinicznych zgłaszano również przypadki zakończonej zgonem PML, które występowały po progresji choroby i ponownym leczeniu. Obserwowane były przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, które występowały najczęściej u pacjentów otrzymujących produkt MabThera w skojarzeniu z cytotoksyczną chemioterapią. U chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL częstość zakażeń stopnia 3. i 4. wirusem zapalenia wątroby typu B (reaktywacje i pierwotne zakażenia) wynosiła 2% w grupie otrzymującej R-FC w porównaniu do 0% w grupie FC. Wśród pacjentów z istniejącym uprzednio mięsakiem Kaposiego poddanych działaniu produktu MabThera obserwowano progresję nowotworu. Przypadki te wystąpiły u osób z niezatwierdzonymi wskazaniami, a większość pacjentów była HIV dodatnia.

Działania niepożądane dotyczące układu krwiotwórczego

W badaniach klinicznych, w których stosowano produkt MabThera w monoterapii w okresie 4 tygodni, nieprawidłowości hematologiczne występowały u mniejszości pacjentów i były zazwyczaj łagodne i odwracalne. Ciężką neutropenię (stopnia 3. i 4.) odnotowano u 4,2%, niedokrwistość u 1,1%, a małopłytkowość u 1,7% pacjentów. Podczas leczenia podtrzymującego produktem MabThera trwającego do 2 lat leukopenia (5% wobec 2%, stopień 3. i 4.) oraz neutropenia (10% wobec 4%, stopień 3. i 4.) odnotowywane były z większą częstością niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania małopłytkowości była mała (<1%, stopień 3. i 4.) i nie różniła się pomiędzy ramionami terapeutycznymi. W czasie trwania leczenia w badaniach dotyczących produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią, leukopenia stopnia 3. i 4. (R-CHOP 88% wobec CHOP 79%, R-FC 23% wobec FC 12%), neutropenia (R-CVP 24% wobec CVP 14%; R-CHOP 97% wobec CHOP 88%, R-FC 30% wobec FC 19% u wcześniej nieleczonych chorych z PBL), pancytopenia (R-FC 3% wobec FC 1% u wcześniej nieleczonych chorych z PBL) były zwykle raportowane częściej niż w przypadku stosowania samej chemioterapii. Większa częstość występowania neutropenii u pacjentów otrzymujących produkt MabThera oraz chemioterapię nie była jednak związana z częstszym występowaniem zakażeń i zarażeń pasożytniczych w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko chemioterapią. W badaniach u chorych na PBL wcześniej nieleczonych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wykazano, że u do 25% pacjentów leczonych schematem R-FC wystąpiła przedłużająca się neutropenia (definiowana, jako liczba neutrofilii utrzymująca się na poziomie poniżej $1 \times 10^9/L$ między 24 a 42 dniem po podaniu ostatniej dawki) lub neutropenia pojawiająca się z opóźnieniem (definiowana, jako liczba neutrofilii poniżej $1 \times 10^9/L$ później, niż 42 dni po podaniu ostatniej dawki u pacjentów, u których wcześniej nie występowała przedłużająca się neutropenia lub którzy zostali wyleczeni przed 42 dniem) po zastosowanym leczeniu MabThera plus FC. Nie stwierdzono różnic w częstościach występowania niedokrwistości. Odnotowano kilka przypadków późnej neutropenii, występującej ponad 4 tygodnie od daty ostatniego wlewu produktu MabThera. W badaniu dotyczącym leczenia pierwszej linii chorych z przewlekłą białaczką limfocytową, u pacjentów zaklasyfikowanych do stopnia C zaawansowania klinicznego wg Bineta, występowało więcej zdarzeń niepożądanych w ramieniu otrzymującym schemat chemioterapii R-FC w porównaniu do ramienia otrzymującego schemat FC (R-FC 83% wobec FC 71%). W badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL trombocytopenia 3. i 4. stopnia wystąpiła u 11% pacjentów w grupie R-FC w porównaniu do 9% pacjentów w grupie FC.

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

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

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

stopnia była niska zarówno w badaniu oceniającym pierwszą linię leczenia (4% R-FC, 3% FC) jak i w badaniu u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby (4% R-FC, 4% FC).

Układ oddechowy

Zgłoszono przypadki śródmiąższowej choroby płuc, niektóre zakończone zgonem.

Działania niepożądane dotyczące układu nerwowego

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

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Poziomy IgG

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

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Subpopulacje pacjentów - monoterapia produktem MabThera

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Pacjenci z dużą masą guza

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

Kolejne cykle monoterapii

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

Subpopulacje pacjentów - produkt MabThera w terapii skojarzonej

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Doświadczenia dotyczące reumatoidalnego zapalenia stawów

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu MabThera w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach po wprowadzeniu do obrotu typu PMS (ang. Post-marketing surveillance).

Profil bezpieczeństwa u pacjentów z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) leczonych produktem MabThera jest podsumowany w punkcie poniżej. W badaniach klinicznych więcej niż 3100 pacjentów otrzymało, co najmniej 1 cykl leczenia i było obserwowanych w okresie od 6 miesięcy do ponad 5 lat. Prawie 2400 pacjentów otrzymało dwa lub więcej cykli leczenia. W tej grupie ponad 1000 pacjentów otrzymało 5 i więcej cykli leczenia produktem MabThera. Dane dotyczące bezpieczeństwa zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu odpowiadają, oczekiwanemu na podstawie badań klinicznych, profilowi bezpieczeństwa leku.

Pacjenci otrzymywali 2 x 1000 mg produktu MabThera w odstępie 2 tygodni oraz metotreksat (10 - 25 mg/tydzień). Podanie wlewu dożylnego produktu MabThera było poprzedzone podaniem 100 mg metyloprednizolonu (wlew iv.); pacjenci otrzymywali także doustne leczenie prednizonem przez 15 dni. W tabeli 2. wymieniono działania niepożądane. Częstość występowania działań niepożądanych określono, jako: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$) i bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu produktu MabThera były reakcje związane z wlewem dożylnym. Częstość występowania w badaniach klinicznych ostrej reakcji związanych z wlewem wynosiła 23% w przypadku 1. wlewu i zmniejszała się w kolejnych wlewach leku. Ciężkie ostre reakcje związane z wlewem występowały niezbyt często (0,5% pacjentów) i były głównie obserwowane w czasie pierwszego cyklu. Oprócz działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z użyciem produktu MabThera, w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłoszono postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię oraz reakcją podobną do choroby posurowiczej.

Tabela 8. Działania niepożądane, zgłaszane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, występujące u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów otrzymujących produkt MabThera.

Klasyfikacja	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną ⁸
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego	Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, niezbyt żołądkowo-jelitowy, grzybica stóp				PML, reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		neutropenia ¹			późna neutropenia ²	reakcja podobna do choroby posurowiczej
Zaburzenia serca					dusznicza bolesna, migotanie przedsionków, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego	trzępotanie przedsionków
Zaburzenia układu immunologicznego, Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	*reakcje związane z wlewem dożylnym (nadciśnienie tętnicze, mdłości, zaczerwienienie, gorączka, świąd pokrzywka, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie, katar, dreszcze, tachykardia, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień)		3 reakcje związane z wlewem dożylnym (obrzęk uogólniony, skurcz oskrzeli, sapanie, obrzęk krtani, obrzęk angioneurotyczny, uogólniony świąd, anafilaksja, reakcja rzekomoanafilaktyczna)			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipercholesterolemia				

Klasyfikacja	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną ⁸
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	parestezje, migrena, zawroty głowy, rwa kulszowa				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		łysienie				
Zaburzenia psychiczne		depresja, lęk				
Zaburzenia żołądka i jelit		niestrawność, biegunka, refluks żołądkowo-jelitowy, owrzodzenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu				toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona ⁵
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów / bóle mięśniowo-kostne, choroba zwyrodnieniowa stawów, zapalenie kaletki				
Badania diagnostyczne	zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM4	zmniejszone stężenie immunoglobulin IgG4				
<p>1 Kategoria częstości wyprowadzona z danych laboratoryjnych, zgromadzonych w ramach rutynowych badań laboratoryjnych, prowadzonych w czasie prób klinicznych.</p> <p>2 Kategoria częstości wyprowadzona z danych porejestracyjnych.</p> <p>3 Reakcje występujące podczas wlewu lub w ciągu 24 godzin po jego zakończeniu. Reakcje związane z wlewem mogą być spowodowane nadwrażliwością i/lub mechanizmem działania.</p> <p>4 Dane te obejmują wyniki obserwacji zgromadzone w ramach rutynowych badań laboratoryjnych</p> <p>5 W tym przypadki ze skutkiem śmiertelnym</p>						

Wielokrotne cykle leczenia

Wielokrotne cykle leczenia wykazują podobną charakterystykę zdarzeń niepożądanych, jak obserwowana po pierwszej ekspozycji na lek. Częstość wszystkich reakcji niepożądanych związanych z lekiem występujących po pierwszym wlewie produktu MabThera była wyższa w okresie pierwszych 6 miesięcy i następnie się zmniejszała. Należały do nich reakcje związane z wlewem (najczęstsze w czasie pierwszego cyklu leczenia) zaostrzenia reumatoidalnego zapalenia stawów i infekcje, wszystkie częściej występujące w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia.

Reakcje związane z infuzją

Najczęstszymi w badaniach klinicznych objawami niepożądanymi związanymi z działaniem produktu MabThera były reakcje związane z wlewem. W grupie 3189 pacjentów leczonych produktem MabThera 1135 (36%) doświadczyło, co najmniej 1 reakcji związanej z wlewem. A w tej grupie 733/3189 (23%) pacjentów doświadczyło reakcji związanych z wlewem w czasie trwania pierwszego wlewu pierwszego cyklu leczenia produktem MabThera. Częstość objawów niepożądanych związanych z wlewem zmniejszała się w kolejnych cyklach leczenia. W badaniach klinicznych mniej niż 1% pacjentów (17/3189) miało ciężkie reakcje związane z wlewem. W trakcie badań klinicznych nie wystąpiły reakcje związane z wlewem stopnia 4. w skali CTC ani zgony związane z tymi reakcjami. Odsetek zdarzeń stopnia 3 w skali CTC oraz reakcji związanych z wlewem prowadzących do wykluczenia z udziału w badaniach zmniejszał się z każdym kursem i był rzadki, począwszy od cyklu 3. Premedykacja dożylnie podawanym glikokortykoidem znacząco zmniejszała częstość i nasilenie objawów niepożądanych związanych z wlewem. Ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew zgłaszano w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Zakażenia

W sumie częstość występowania zakażeń u pacjentów leczonych produktem MabThera wynosiła 94 na 100 pacjento-lat. Zakażenia w przeważającej mierze były stopnia łagodnego i umiarkowanego i obejmowały w większości zakażenia górnych dróg oddechowych i układu moczowego. Częstość występowania zakażeń, które były ciężkie i wymagały dożylnego podawania antybiotyków wynosiła w przybliżeniu 4 na 100 pacjento-lat. Częstość występowania ciężkich zakażeń nie wykazywała istotnego wzrostu w przebiegu kolejnych cykli leczenia produktem MabThera. Zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenia płuc) zgłaszane w ramach badań klinicznych występowały z podobną częstością zarówno w grupie pacjentów leczonej produktem MabThera jak i w grupie kontrolnej.

W związku ze stosowaniem produktu MabThera w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych opisywano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii o skutku śmiertelnym. Dotyczy to reumatoidalnego zapalenia stawów oraz innych chorób autoimmunizacyjnych poza wskazaniem leku, w tym toczenia rumieniowatego układowego (SLE) i zapalenia naczyń. U pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi

otrzymujących rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią cytotoksyczną zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (patrz Chłoniaki niezrnowicze).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B była także bardzo rzadko odnotowywana u pacjentów z RZS otrzymujących produkt MabThera.

Układ sercowo-naczyniowy

Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących serca u pacjentów leczonych produktem MabThera wynosiła 1,3 na 100 pacjento-lat. w porównaniu do częstości 1,3 na 100 pacjento-lat w grupie leczonej placebo. Odsetek pacjentów ze zdarzeniami sercowymi (wszystkie lub ciężkie) nie zwiększał się w kolejnych cyklach leczenia.

Neutropenia

Po pierwszym cyklu leczenia obserwowano występowanie zdarzeń w postaci neutropenii związanych ze stosowaniem produktu MabThera, z których większość miała charakter przejściowy oraz łagodne lub umiarkowane nasilenie. Neutropenia może wystąpić kilka miesięcy po podaniu produktu MabThera.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo u 0,94% (13/1382) pacjentów otrzymujących produkt MabThera i u 0,27% (2/731) pacjentów otrzymujących placebo doszło do ciężkiej neutropenii.

W ramach badań porejestacyjnych zgłaszano rzadkie przypadki neutropenii, m.in. ciężkiej późnej neutropenii lub długotrwałej neutropenii, z których część wiązała się z prowadzącymi do zgonu zakażeniami.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej nekrolyzy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

U chorych na RZS leczonych produktem MabThera obserwowano hipogammaglobulinemię (miano IgG lub IgM poniżej dolnej granicy normy). Po zmniejszeniu miana IgG lub IgM nie obserwowano zwiększenia występowania zakażeń ani ciężkich zakażeń.

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

Doświadczenia dotyczące ziarniniakowości z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowego zapalenia wielonaczyniowego

W badaniu klinicznym dotyczącym ziarniniakowości z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowego zapalenia wielonaczyniowego 99 pacjentów poddano terapii produktem MabThera (375 mg/m² raz w tygodniu przez 4 tygodnie) i glikokortykosteroidami.

Niepożądane działania leku (ADR) wymienione w tabeli poniżej stanowią wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z częstością $\geq 5\%$ w grupie otrzymującej produkt MabThera.

Tabela 9. Działania niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów otrzymujących produkt MabThera, z większą częstością niż w przypadku cyklofosfamidu, w głównym badaniu klinicznym po upływie 6 miesięcy badania.

Układ	Rytuksymab
Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Małopłytkowość	7%
Zaburzenia żołądka i jelit: Biegunka	18%
Zaburzenia żołądka i jelit: Niestrawność	6%
Zaburzenia żołądka i jelit: Zaparcie	5%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Obrzęk obwodowy	16%
Zaburzenia układu immunologicznego: Zespół uwolnienia cytokin	5%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Zakażenie układu moczowego	7%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Zapalenie oskrzeli	5%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Półpasiec	5%
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Zapalenie nosa i gardła	5%
Badania diagnostyczne: Obniżone stężenie hemoglobiny	6%

Układ	Rytuksymab
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Hiperkaliemia	5%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Przykurcze mięśniowe	18%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Bóle stawów	15%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Ból pleców	10%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Osłabienie mięśni	5%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Bóle mięśniowo-szkieletowe	5%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Ból kończyn	5%
Zaburzenia układu nerwowego: Zawroty głowy	10%
Zaburzenia układu nerwowego: Drżenia	10%
Zaburzenia psychiczne: Bezsenność	14%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Kaszel	12%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Duszność	11%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Krwawienie z nosa	11%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Nieżyt nosa	6%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Trądzik	7%
Zaburzenia naczyniowe: Nadciśnienie	12%
Zaburzenia naczyniowe: Zaczernienie	5%

Dodatkowe informacje dotyczące wybranych działań niepożądanych:

Reakcje związane z wlewem

Reakcje związane z wlewem (ang. infusion-related reactions, IRR) w badaniu klinicznym dotyczącym ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) i mikroskopowego zapalenia wielonaczyniowego (MPA) definiowano, jako dowolne zdarzenie niepożądane występujące w populacji badania bezpieczeństwa w ciągu 24 godzin od wlewu i uważane przez badaczy za związane z wlewem. Produkt MabThera podawano 99 pacjentom, a u 12% z nich wystąpiła przynajmniej jedna reakcja związana z wlewem. Wszystkie reakcje związane z wlewem miały stopień 1. lub 2. w skali CTC. Do najczęstszych reakcji związanych z infuzją należały zespół uwolnienia cytokin, zaczernienie, podrażnienie gardła i drżenia. Produkt MabThera był stosowany w skojarzeniu z podawanymi dożylnie glikokortykosteroidami, które mogą zmniejszać częstość i ciężkość tych zdarzeń.

Zakażenia

U 99 pacjentów otrzymujących produkt MabThera całkowita częstość występowania zakażeń wynosiła w przybliżeniu 237 na 100 pacjento-lat (95% CI 197–285) w pierwszorzędnym punkcie końcowym po 6 miesiącach. Zakażenia miały przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane i obejmowały głównie zakażenia górnych dróg oddechowych, półpasiec i zakażenia układu moczowego. Częstość ciężkich zakażeń wynosiła w przybliżeniu 25 na 100 pacjento-lat. Najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem grupie otrzymującej produkt MabThera było zapalenie płuc, występujące z częstością 4%.

Nowotwory złośliwe

Częstość występowania nowotworów złośliwych u pacjentów otrzymujących produkt MabThera w badaniu klinicznym dotyczącym ziarniniakowatości z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) i mikroskopowego zapalenia wielonaczyniowego (MPA) wynosiła 2,00 na 100 pacjento-lat w dniu zakończenia badania przez wszystkich pacjentów (czyli dniu, w którym ostatni pacjent zakończył okres kontrolny). W oparciu o standaryzowane wskaźniki częstości można stwierdzić, że częstość występowania nowotworów złośliwych wydaje się być podobna do wcześniej zgłaszanej u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z występowaniem przeciwciał ANCA.

Układ sercowo-naczyniowy

Zdarzenia dotyczące serca występowały z częstością ok. 273 na 100 pacjento-lat (95% CI 149–470) w pierwszorzędnym punkcie końcowym po 6 miesiącach. Częstość ciężkich zdarzeń związanych z sercem wynosiła 2,1 na 100 pacjento-lat (95% CI 3–15). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były częstoskurcz (4%) i migotanie przedsionków (3%).

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

Zgłoszono niewielką liczbę przypadków reaktywacji zakażenia wirusem wątroby typu B, w tym niektórych zakończonych zgonem, u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym i

mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym otrzymujących produkt MabThera po jego wprowadzeniu do obrotu.

Hipogammaglobulinemia

U pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym otrzymujących produkt MabThera obserwowano hipogammaglobulinemię (miano IgA, IgG lub IgM poniżej dolnej granicy normy). Po upływie 6 miesięcy od początku randomizowanego, wieloośrodkowego badania równoważności z zastosowaniem, jako kontroli leku aktywnego i podwójnie ślełą próbą, w grupie otrzymującej produkt MabThera odpowiednio u 27%, 58% i 51% pacjentów z prawidłowym mianem immunoglobulin na początku badania stwierdzono niskie miano IgA, IgG i IgM w porównaniu z 25%, 50% i 46% w grupie otrzymującej cyklofosfamid. Nie stwierdzono zwiększenia ogólnej częstości zakażeń ani częstości ciężkich zakażeń u pacjentów z obniżonym mianem IgA, IgG lub IgM.

Neutropenia

W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu równoważności z zastosowaniem, jako kontroli leku aktywnego i podwójnie ślełą próbą, dotyczącym stosowania produktu MabThera u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym u 24% pacjentów w grupie otrzymującej produkt MabThera (pojedynczy cykl) i 23% pacjentów w grupie otrzymującej cyklofosfamid doszło do rozwoju neutropenii stopnia 3. lub wyższego w skali CTC. Neutropenii nie wiązano z zaobserwowanym zwiększeniem częstości ciężkich zakażeń u pacjentów otrzymujących produkt MabThera. Wpływ wielokrotnych cykli leczenia produktem MabThera na rozwój neutropenii u pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym i mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym nie był badany w badaniach klinicznych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko były zgłaszane przypadki toksycznej nekrolizy naskórka (zespół Lyella) oraz zespołu Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (ChPL MabThera).

5.4. Podsumowanie analizy klinicznej i bezpieczeństwa

Na drodze przeglądu systematycznego nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów skuteczności rytuksymabu w leczeniu nowotworów złośliwych nerwów obwodowych zlokalizowanych w obrębie miednicy.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się: działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), infekcje, zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Do innych odnotowanych poważnych działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową.

6. Analiza ekonomiczna

6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych.

6.2. Metodyka i model analizy ekonomicznej

Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność kliniczną rytuksymabu w populacji zgodnej z wnioskową. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji. Agencja zdecydowała o przedstawieniu wyłącznie analizy kosztów-konsekwencji stosowania rytuksymabu w populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem, która w przypadku braku danych skuteczności klinicznej oparta będzie o zestawienie kosztów rytuksymabu.

6.3. Wyniki analizy ekonomicznej

Tabela 10. Koszty rytuksymabu

Źródło	Koszt 1 mg rytuksymabu
--------	------------------------

Źródło	Koszt 1 mg rytuksymabu
Obwieszczenie MZ (marzec 2014)	12,84
Dane NFZ (2013)	■

6.4. Podsumowanie analizy ekonomicznej

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność kliniczną rytuksymabu w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji.

7. Analiza wpływu na budżet

Pomimo potencjalnie dużej liczby pacjentów z przedmiotowym wskazaniem rytuksymab stosowany jest sporadycznie, prawdopodobnie wyłącznie w dalszych liniach leczenia.

W związku z brakiem danych skuteczności klinicznej rytuksymabu, a co z tym idzie braku możliwości oszacowania dawkowania leku oraz długości trwania terapii odstąpiono od oszacowania rocznych kosztów leczenia pacjentów. Przedstawiono wyłącznie dane dotyczące kosztów refundacji rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu w latach 2012-2013, na podstawie danych dostarczonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych otrzymanych z NFZ.

Tabela 11. Koszty stosowania rytuksymabu w przedmiotowym wskazaniu

Rok	Liczba zgód	Wartość zgód	Ilość substancji czynnej / mg	Wartość 1 mg substancji
2012	0	0	0	0
2013	1	4 233,89	■	■

W roku 2012 całkowita liczba pacjentów z rozpoznaniem C47.5, których leczenie finansowane było w ramach Narodowego funduszu Zdrowia, jakąkolwiek terapią wyniosła 42 pacjentów, a w 2013 roku – 43 pacjentów.

8. Podsumowanie

8.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie rytuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C47.5 (nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego, nerwy obwodowe miednicy) finansowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Problem zdrowotny

Nowotwory złośliwe nerwów obwodowych i autonomicznego układu nerwowego (układ nerwowy zarządzający organami wewnętrznymi oraz przemianą materii) stanowią różnorodną grupę chorób nowotworowych powstających z komórek tworzących nerwy i zwoje nerwowe (skupiska komórek nerwowych), a także osłonki nerwów obwodowych. Ze względu na wielokierunkowe możliwości przekształcania się płodowych komórek struktur nerwowych nowotwory te odznaczają się złożonym obrazem mikroskopowym. Poszczególne struktury obwodowego i autonomicznego układu nerwowego stanowią punkt wyjścia następujących nowotworów:

- nerwy i osłonki nerwów obwodowych – złośliwy nowotwór wywodzący się z osłonek nerwów obwodowych (ze skrótu angielskiej nazwy zwyczajowo określany MPNST),

- zwoje nerwowe współczulne i przywspółczulne (nerwy współczulne w dużym uproszczeniu odpowiedzialne są za przygotowanie organizmu do walki lub ucieczki, a przywspółczulne za odpoczynek organizmu oraz poprawę trawienia):
 - zlokalizowane w rdzeniu nadnerczy – guz chromochłonny,
 - położone poza nadnerczami – nerwiak przywzwojowy, inaczej przywzwojak,
- zwoje nerwowe współczulne – nerwiak zarodkowy współczulny,
- zwoje i włókna układu nerwowego autonomicznego przewodu pokarmowego i jamy brzusznej – guzy podścieliskowe przewodu pokarmowego (ze skrótu angielskiej nazwy zwyczajowo określane GIST)

Oceniana technologia medyczna

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Przeciwciało to jest wytwarzane w hodowli zawiesiny komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) i oczyszczane poprzez zastosowanie metod wybiórczej chromatografii i wymiany jonów oraz procedur swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.

Alternatywne technologie medyczne

W przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe, które mogą stanowić komparatory dla rytuksymabu: cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, dokсорubicyna, epirubicyna, etopozyd, idarubicyna, ifosfamid, irinotekan, izotreonina, karboplatyna, tiotepa, topotekan, winblastyna, winkrystyna, winorelbina

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Na drodze przeglądu systematycznego nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów skuteczności rytuksymabu w leczeniu nowotworów złośliwych nerwów obwodowych zlokalizowanych w obrębie miednicy.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się: działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), infekcje, zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Do innych odnotowanych poważnych działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową.

Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono jakiegokolwiek rekomendacji odnoszącej się do stosowania rytuksymabu w nowotworach nerwów obwodowych.

Analiza ekonomiczna

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych. Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność kliniczną rytuksymabu w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji.

Analiza wpływu na budżet

Pomimo potencjalnie dużej liczby pacjentów z przedmiotowym wskazaniem rytuksymab stosowany jest sporadycznie, prawdopodobnie wyłącznie w dalszych liniach leczenia.

W związku z brakiem danych skuteczności klinicznej rytuksymabu, a co z tym idzie braku możliwości oszacowania dawkowania leku oraz długości trwania terapii odstąpiono od oszacowania rocznych kosztów leczenia pacjentów. Przedstawiono wyłącznie dane dotyczące kosztów refundacji rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu w latach 2012-2013, na podstawie danych dostarczonych przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Rytuksymab w przedmiotowym wskazaniu finansowany był do tej pory wyłącznie u jednego pacjenta w 2013 roku (brak danych o refundacji w 2012 roku) w wysokości 4 233,89 PLN.

Uwagi dodatkowe:

Brak uwag.

9. Piśmiennictwo

- KRN 21.03.2014** Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-nerwow-obwodowych-autonomicznego-ukladu-nerwowego/> data dostępu: 21.03.2014
- UpToDate 2014** Peripheral nerve tumors, James M Gilchrist, John E Donahue, Literature review current through: Feb 2014. | This topic last updated: lut 19, 2014.

Załącznik 1. Tabela technologii alternatywnych

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	14,46
	Carbomedac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, 5909990816163		41,9	43,37
	Carbomedac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, 5909990816170		102,06	107,16
	Carbomedac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, 5909990816187		193,32	173,47
	Carbomedac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, 5909990816194		270	283,5
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol a 5 ml, 5909990450015		22,68	14,46
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 15 ml, 5909990450022		46,44	43,37
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 450 mg, 1 fiol.a 45 ml, 5909990450039		140,4	130,1
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 600 mg, 1 fiol.a 60 ml, 5909990662753		187,92	173,47
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990662760		270	283,5
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990776726		15,66	14,46
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990776733		46,99	43,37
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990776740		123,9	130,1
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990787371		149,43	130,1
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990787388		17,46	14,46
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990787395		43,2	43,37
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml, 5909990787401		199,24	173,47
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990477418		24,84	14,46
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990477425		41,91	43,37
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990477432		102,29	107,4
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 20 ml, 5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,48	9,48
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 25 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909990180820		22,68	22,68
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990180837		39,69	39,69
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990722600		9,07	9,07
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990722631		36,29	36,29
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990722648		70,88	70,88
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990838745		9,07	9,07
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990838769		36,29	36,29
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990894772		70,31	70,31
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg, 10 fiol., 5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	162,76
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg, 10 fiol., 5909990467020		310,07	325,52
	Detimedac 100 mg, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 10 fiol. po 100 mg, 5909991029500		155,03	162,76
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporz. r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. po 1000 mg, 5909991029807		155,03	162,76
	Detimedac 200 mg, proszek do sporz. r-ru do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg, 10 fiol. po 200 mg, 5909991029609		310,07	325,52
	Detimedac 500 mg, proszek do sporz. r-ru do infuzji, 500 mg, 1 fiol. po 500 mg, 5909991029708		77,5	81,38
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 1 ml, 5909990810987	1013.0, Docetaxelum	228,42	226,8
	Camitotic, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 4 ml, 5909990810994		857,84	900,73
	Camitotic, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 7 ml, 5909990811007		2247,7	1587,6
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg, 1 fiol. a 2 ml, 5909990777006		246,02	226,8
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 80 mg, 1 fiol. a 8 ml, 5909990777020		997,27	907,2
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 160 mg, 1 fiol. a 16 ml, 5909990850280		1053,97	1106,67
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 1 ml, 5909990994557		59,4	62,37
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 4 ml, 5909990994564		226,8	238,14
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 8 ml, 5909990994601		453,6	476,28
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml, 5909990786466		64,8	68,04
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 8 ml, 5909990786473		259,2	272,16
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 16 ml, 5909990786480		486	510,3
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 80 mg/4ml, 1 fiolka po 4 ml, 5909990994328		864	907,2
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 120 mg/6ml, 1 fiolka po 6ml, 5909990994342		1296	1360,8
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 160 mg/8ml, 1 fiolka po 8ml, 5909990994359		1728	1814,4
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 180 mg/9ml, 1 fiolka po 9 ml, 5909990994366		1944	2041,2
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka po 1 ml, 5909991030001		216	226,8

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.		
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/0,5ml, 1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml, 5909990744688		70,92	74,47		
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do infuzji, 80 mg/2ml, 1 fiol. a 2 ml +1fiol. rozp. a 6 ml, 5909990744695		283,69	297,87		
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990471010	1014.1, Doxorubicinum; 1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum; 1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	10,93	9,07		
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990471027		36,72	38,56		
	Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.liof., 5909990235612		10,93	9,07		
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol.liof., 5909990235711		36,72	38,56		
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909991128517		8,96	9,07		
	Caelyx, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990983018		1836	1927,8		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990429011		9,01	9,07		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 25 ml, 5909990429028		43,2	45,36		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 50 ml, 5909990614837		86,4	90,72		
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 100 ml, 5909990614844		172,8	181,44		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990859405		16,09	9,07		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990859443		30,24	18,14		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990859474		38,88	40,82		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 75 ml, 5909990859481		103,68	108,86		
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990859535		138,24	145,15		
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990851386		7,34	7,71		
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990851393		36,73	38,57		
	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporz. koncentratu dyspersji do infuzji, 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), 5909990213559		4297,32	4512,19		
	Epirubicini hydrochloridum		Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36
			Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml, 5909990661503		64,8	68,04
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990661527		97,2	102,06			
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990661534		189	198,45			
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990661541		378	396,9			
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909991104313		35,64	37,42			
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 25 ml, 5909991104320		180,36	189,38			
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol.a 50 ml, 5909991104337		361,8	379,89			
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909991104344		723,6	759,78			
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990796373		31,32	32,89			
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990796397		96,12	100,93			
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990796403		367,2	385,56			
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990645275		33,67	35,35			
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990645299		181,15	190,21			
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 50 ml, 5909990645305		199,15	209,11			
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.a 100 ml, 5909990645312		370,83	389,37			
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml (szklana), 5909990752416		32,4	34,02			
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.a 25 ml, 5909990752515		138,24	145,15			
Etoposidum		Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 2,5 ml, 5909990776016	1016.0, Etoposidum		15,12	8,51
		Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990776115			21,6	17,01
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 10 ml, 5909990776214	43,2		34,02		
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 400 mg, 1 fiol. a 20 ml, 5909990776313	86,4		68,04		
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909991070083	16,2		17,01		
Idarubicini hydrochloridum	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990802791	1022.0, Idarubicinum	287,55	301,93		
	Idarubicin Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml, 5909990802807		575,1	603,86		
	Zavedos, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 5 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990236114		410,4	301,93		
	Zavedos, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.a 10 ml, 5909990236213		766,8	603,86		
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol., 5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44		
	Holoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 2 g, 1 fiol., 5909990241217		217,62	228,5		
Irinotecanum i hydrochloridum	Campto, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml (propyl.), 5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26		
	Campto, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml (propyl.), 5909990645176		237,39	249,26		
	Campto, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml (propyl.), 5909990645183		651,02	683,57		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.
trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml, 5909990739059		20,44	21,46
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990739066		47,19	49,55
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml, 5909990013869		34,56	36,29
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990013876		64,8	68,04
	Irinotecan medac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml, 5909990766482		37,8	39,69
	Irinotecan medac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990766499		75,6	79,38
	Irinotecan medac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990766505		189	198,45
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 40 mg, 1 fiol. a 2 ml, 5909990871056		36,18	37,99
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990871087		81	85,05
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 150 mg, 1 fiol. a 7,5 ml, 5909990871124		129,6	136,08
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 300 mg, 1 fiol. a 15 ml, 5909990871155		253,8	266,49
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 25 ml, 5909990871162		426,6	447,93
Isotretinoinum	Isoderm, kaps. miękkie, 10 mg, 30 kaps., 5909990864409	1097.0, Isotretinoinum	43,2	34,02
	Isoderm, kaps. miękkie, 20 mg, 30 kaps., 5909990864447		64,8	68,04
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporz. koncentratu r-ru do infuzji, 15 mg, 1 fiol., 5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,8	551,12
	Tepadina, proszek do sporz. koncentratu r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol., 5909990893553		3499,2	3674,16
Topotecanum	Hycamtin, proszek do sporz. koncentratu do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg, 5 fiol., 5909990223244	1038.1, Topotecanum inj.; 1038.2, Topotecanum p.o.; 1038.2, Topotecanum p.o.	539,46	566,43
	Hycamtin, proszek do sporz. koncentratu do sporz. r-ru do infuzji, 4 mg, 1 fiol. a 17 ml, 5909990489626		431,57	453,15
	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg, 10 kaps., 5909990643134		386,1	405,41
	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg, 10 kaps., 5909990643141		1544,4	1621,62
	Potactasol, proszek do sporz. koncentratu r-ru do infuzji, 1 mg, 1 fiol., 5909990845187		97,2	102,06
	Potactasol, proszek do sporz. r-ru do infuzji, 4 mg, 1 fiol., 5909990845194		625,03	656,28
	Topotecan Accord, proszek do sporz. koncentratu r-ru do infuzji, 4 mg, 1 fiol. a 4 ml, 5909990796595		319,36	335,33
	Topotecan Hospira, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 4 mg/4ml, 5 fiolek a 4 ml, 5909990904297		1836	1927,8
	Topotecan Teva, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 5 fiol. a 1 ml, 5909990717125		810	850,5
	Topotecan Teva, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 5 fiol. a 4 ml, 5909990717149		2592	2721,6
	Topotecan medac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiołka a 1 ml, 5909990924660		102,6	107,73
	Topotecan medac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiołka a 2 ml, 5909990924677		205,2	215,46
	Topotecan medac, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiołka a 4 ml, 5909990924684		313,2	328,86
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 1 ml, 5909990984756		98,29	103,2
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 4 ml, 5909990984770		319,36	335,33
Vinblastinum iulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 5 mg, 10 fiol.s subs. (+ rozp.), 5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8
Vincristinum iulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozp. do sporz. r-ru do wstrzykiwań, 1 mg, 10 fiol.s.subs., 5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 1 ml, 5909990669493		26,19	27,5
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990669523		125,71	132
Vincorebinum	Navelbine, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol. a 1 ml, 5909990173617	1042.1, Vincorebinum inj	648	612,36
	Navelbine, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol. a 5 ml, 5909990173624		2916	3061,8
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg, 1 kaps., 5909990945016		174,59	183,32
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg, 1 kaps., 5909990945115		261,88	274,97
	Navirel, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol. a 1 ml, 5909990573325		745,2	612,36
	Navirel, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol. a 5 ml, 5909990573349		1490,4	1564,92
	Neocitec, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 1 ml, 5909990668045		64,8	61,24
	Neocitec, koncentrat do sporz. r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990668052		291,6	306,18

Załącznik 2.

Schemat przeglądu systematycznego

