



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

## Wydział Oceny Technologii Medycznych

### **MabThera (rituximabum) we wskazaniu: „Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy opornej na immunosupresję (ICD-10 L10)”**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.434.9.2017

Data ukończenia: 2 marca 2017 r.

**Wykaz skrótów**

<b>ABDF</b>	Australasian Blistering Diseases Foundation
<b>ADCC</b>	cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (antibody-dependent cell cytotoxicity)
<b>AOTMiT, Agencja</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWMF</b>	Association of the Scientific Medical Societies in Germany
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BAD</b>	British Association of Dermatologists
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CDC</b>	cytotoksyczność zależna od dopełniacza (complement-dependent cytotoxicity)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CLL</b>	przewlekła białaczka limfocytowa (Chronic Lymphocytic Leukemia)
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DMARD</b>	leki modyfikujące przebieg choroby (disease-modifying antirheumatic drugs)
<b>EADV</b>	European Academy of Dermatology and Venerology
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
<b>EDF</b>	European Dermatology Forum
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GBA</b>	Gemeinsamer Bundesausschusses
<b>GPA</b>	ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (granulomatosis with polyangitis)
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>JDA</b>	Japanese Dermatological Association
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IS</b>	istotny statystycznie
<b>i.v.</b>	dożylnie (intravenous)
<b>IVIG</b>	dożylna immunoglobulina (intravenous immunoglobulin)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>MMF</b>	Mykofenolan mofetylu
<b>MPA</b>	mikroskopowe zapalenie naczyń (microscopic polyangitis)
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHL</b>	chłoniak złośliwy niezziarniczny (Non Hodgkin Lymphoma)
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PF</b>	pęcherzyca liściasta, łojotokowa i rumieniowa (pemphigus foliaceus)
<b>PML</b>	postępująca encefalopatia wielogniskowa (progressive multifocal leukoencephalopathy)

<b>PNP/PAMS</b>	pęcherzyca paraneoplastyczna (paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic multiorgan syndrome)
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>Prawo farmaceutyczne</b>	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
<b>PV</b>	pęcherzyca zwykła (pemphigus vulgaris)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk)
<b>RTX</b>	Rytuksymab
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TNF</b>	czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor)
<b>TPMT</b>	S-metylotransferaza tiopuryny
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>ZiN</b>	Zorginstituut Nederland

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b>	<b>6</b>
2.1. Problem zdrowotny	7
2.2. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	10
2.2.1. Interwencja oceniana	10
2.2.1.1. Przedmiotowe wskazanie	11
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	12
2.2.2. Alternatywne technologie medyczne	18
2.3. Liczebność populacji	19
<b>3. Opinie ekspertów</b>	<b>20</b>
<b>4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej</b>	<b>21</b>
4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	24
<b>5. Wskazanie dowodów naukowych</b>	<b>25</b>
5.1. Analiza kliniczna	25
5.1.1. Metodologia analizy klinicznej	25
5.1.2. Wyniki analizy klinicznej	25
5.1.3. Przegląd rejestru badań klinicznych	28
5.1.4. Dodatkowe informacje	29
5.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania	30
<b>6. Finansowanie ze środków publicznych</b>	<b>33</b>
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	33
6.2. Wydatki płatnika publicznego	34
<b>7. Podsumowanie</b>	<b>35</b>
<b>8. Piśmiennictwo</b>	<b>39</b>
<b>9. Załączniki</b>	<b>40</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	40
9.2. Diagram PRISMA	41
9.3. Publikacje wykluczone z wyszukiwania na podstawie pełnych tekstów	42

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	2017-02-21 PLA.4600.565.2016.JT
---	------------------------------------

### Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej:

Leki dostępne w ramach programu lekowego we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.):

- MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. po 10 ml, kod EAN: 5909990418817
- MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. po 50 ml, kod EAN: 5909990418824

### Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Inne niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.: „Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy odpornej na immunosupresję”

### Typ zlecenia:

Na podstawie art. 31 n ust 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

### 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

### Oceniana technologia medyczna:

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. po 10 ml	5909990418817
MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	5909990418824

### Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Wielka Brytania

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 345 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.), pismem z dnia 20 lutego 2017 r. znak PLA.4600.565.2016.JT Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków:

- **MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. po 10 ml, kod EAN: 5909990418817**
- **MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. po 50 ml, kod EAN: 5909990418824**

we wskazaniu, w ramach programu lekowego „**Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy odpornej na immunosupresję**”, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Produkt MabThera (rituximabum), w ww. wskazaniu nie były przedmiotem oceny w Agencji.

W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;
- weryfikację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 opinię, którą przedstawiono w rozdziale 3 „Opinie ekspertów”.

## 2.1. Problem zdrowotny

### ICD-10: L10 – PĘCHERZYCA

#### Definicja

Pęcherzyca (Pemphigus) to choroba pęcherzowa skóry o podłożu autoimmunologicznym i przewlekłym przebiegu. Występuje w dwóch podstawowych odmianach: pęcherzyca zwykła i liściasta. Cechuje się występowaniem pęcherzy w obrębie naskórka (śródnaskórkowo) i błon śluzowych. Przyczyną powstawania zmian pęcherzowych jest występowanie w surowicy chorego autoprzeciwciał skierowanych przeciw własnym komórkom naskórka (keratynocytom) lub nabłonka. Są to tzw. przeciwciała pemphigus, które po związaniu się z powierzchnią keratynocytów powodują akantolizę, czyli utratę łączności pomiędzy poszczególnymi komórkami warstwy kolczystej naskórka i komórkami błony śluzowej. W wyniku tego powstają pęcherze.

Źródło: [Medycyna Praktyczna]

#### Klasyfikacja i obraz kliniczny

##### Klasyfikacja wg ICD-10

L10 Pęcherzyca
L10.0 Pęcherzyca Zwykła
L10.1 Pęcherzyca Bujająca
L10.2 Pęcherzyca Liściasta
L10.3 Pęcherzyca Brazylijska [Fogo Selvagem]
L10.4 Pęcherzyca Rumieniowata
L10.5 Pęcherzyca Polekowa
L10.8 Inna Pęcherzyca
L10.9 Pęcherzyca, Nie Określona

##### Klasyfikacja wg Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

###### *Pęcherzyca zwykła*

Pęcherzyca zwykła (pemphigus vulgaris – PV) rozpoczyna się najczęściej niebolesnymi nadżerkami na błonach śluzowych policzków, podniebienia miękkiego oraz twardego i/lub nadżerkowym zapaleniem dziąseł. Początkowo sprawiające niewielkie dolegliwości nadżerki z czasem stają się bolesne i utrudniają przyjmowanie pokarmów. Rzadziej początek choroby jest nagły. Nadżerki mogą zajmować krtań, przełyk, spojówki, okolice narządów płciowych i odbytu.

Zmiany skórne występują po upływie kilku tygodni lub miesięcy i towarzyszą zmianom na błonach śluzowych. Mają charakter pęcherzy lub pęcherzyków o wiotkiej pokrywie, wypełnionych płynem surowicznym, które samoistnie pękają, tworząc sączące nadżerki, często są zlokalizowane na klatce piersiowej w okolicy łojotokowej, na twarzy, skórze owłosionej głowy, nierzadko rozpoczynają się w miejscach urażonych, w okolicach otworów naturalnych i fałdów skóry, okolicy pępka. Jeśli nie są leczone, mają tendencję do uogólniania się. Nadżerki powodują uczucie pieczenia, rzadziej świąd. W przypadkach pęcherzycy o ciężkim przebiegu mogą zajmować skórę owłosioną głowy i twarz. Innym objawem ciężkiej pęcherzycy jest splezanie płytek paznokciowych.

###### *Pęcherzyca bujająca*

Pęcherzyca bujająca (pemphigus vegetans) jest bardzo rzadką odmianą pęcherzy zwykłej, która charakteryzuje się klinicznie obecnością zmian brodawkujących, bujających i krostkowych. W odmianie Neumana stwierdza się zmiany brodawkowe wokół ust, a w odmianie Hallopeau zmiany krostkowe i bujające występują w dołach pachowych i fałdach pachwinowych.

###### *Pęcherzyca liściasta, łojotokowa i rumieniowa*

Zmiany skórne o charakterze pęcherzy o wiotkiej pokrywie, szybko ulegających samoistnemu pękaniu, w przebiegu pęcherzycy liściastej, łojotokowej i rumieniowej (pemphigus foliaceus – PF) przekształcają się w miodowożółte strupy. Zmiany zlokalizowane są w górnej części klatki piersiowej i pleców, szczególnie w okolicach łojotokowych, a także na twarzy i skórze owłosionej głowy. W przypadkach nieleczonych może wystąpić erytrodermia. Błony śluzowe są wolne.

### *Pęcherzyca paraneoplastyczna*

Pęcherzyca paraneoplastyczna (ang. Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic multiorgan syndrome – PNP/PAMS) współistnieje z chorobami nowotworowymi, najczęściej z rozrostami limforetikularnymi, takimi jak niezmiernie chłoniaki, przewlekła białaczka limfocytarna, a także z grasiczakiem i guzem Castlemana. U 1/3 chorych pęcherzyca jest wykrywana przed zdiagnozowaniem nowotworu, zwłaszcza że objawy PNP/PAMS mogą wyprzedzać chorobę nowotworową. Klinicznie ta odmiana pęcherzycy charakteryzuje się wybitną predylekcją do zajmowania błon śluzowych. Początkowo występuje zapalenie czerwieni warg, często krwotoczne, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, bolesne nadżerki prowadzące do zaburzeń połykania. Zmianom w jamie ustnej towarzyszy bliznowaciejące zapalenie spojówek i zapalenie rogówki, a także nadżerki na błonach śluzowych narządów płciowych. U części pacjentów nadżerki powstają w obrębie gardła, nosa oraz przełyku i powodują ból podczas połykania oraz refluks. Zmiany skórne są wielopostaciowe – od przypominających liszaj płaski do zmian typu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft versus host disease – GVHD), mogą przypominać także rumień wielopostaciowy lub pemfigoid, a najczęściej pęcherzycę zwykłą. Zmianom skórnym i śluzówkowym mogą towarzyszyć zagrażające życiu zmiany płucne o charakterze zapalenia pęcherzyków płucnych i/lub obturacyjnego zapalenia oskrzeli (bronchiolitis obliterans), które jest złym objawem rokowniczym.

### *Pęcherzyca opryszczkowata*

Termin „pęcherzyca opryszczkowata” (pemphigus herpetiformis) został wprowadzony przez Jabłońską i wsp. w 1976 roku dla przypadków, w których obraz kliniczny przypomina dermatitis herpetiformis, a wyniki badań immunopatologicznych odpowiadają pęcherzycy. U większości chorych objawy są ograniczone do skóry, a antygenem jest desmogleina 1, natomiast u około 20% stwierdza się zmiany śluzówkowe, a antygenem jest desmogleina 3. W ostatnich latach wykazano reaktywność surowic od chorych na pęcherzycę opryszczkowatą z desmogleinami. Ta odmiana pęcherzycy przebiega łagodnie w porównaniu z klasycznymi odmianami pemphigus i zwykle odpowiada na leczenie małymi dawkami prednizonu w połączeniu z dapsonem.

### *Pęcherzyca IgA*

Znane są dwa warianty pęcherzycy mediowanej przeciwciałami IgA (pemphigus-IgA): subcorneal pustular dermatosis (SPD) oraz intra-epidermal neutrophilic type (IEN). Zmiany skórne mają charakter krost usadowionych na rumieniowej podstawie w SPD oraz krost o układzie obrączkowym na tułowiu w IEN.

Źródło: [Kowalewski i wsp. 2014]

## **Etiopatogeneza**

Choroba może mieć podłoże genetyczne, choć nie jest to w pełni wyjaśnione. Znane są przypadki ujawniania się choroby pod wpływem niektórych leków, takich jak penicylamina, leki przeciwnadciśnieniowe z grupy ACE-inhibitorów (np. kaptopryl), niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne (fenylobutazon), i inne lub pod wpływem światła słonecznego lub oparzenia skóry.

Przypadki te dotyczyły chorych, u których występowała wcześniej skłonność do innych chorób autoimmunologicznych, takich jak m.in. myasthenia gravis, reumatoidalne zapalenie stawów czy autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Bywały również przypadki występowania pęcherzycy ograniczonej do błon śluzowych jamy ustnej, które pojawiły się pod wpływem zażywania pokarmów zawierających związki tiolowe i disulfidowe z roślin należących do rodzaju *Allium*, np. porów, czosnku i cebuli. Wykazano, że u takich chorych odstawienie tych pokarmów powodowało spadek miana przeciwciał pemphigus i ustąpienie objawów.

Uważa się, że poza czynnikiem wyzwalającym chorobę (leki, światło słoneczne) musi istnieć również podatność osobnicza związana z genetyką.

Źródło: [Medycyna Praktyczna]

## **Epidemiologia**

Częstość występowania pęcherzycy zwykłej wynosi w Europie 1-5/ milion osób rocznie i jest wyższa wśród Żydów Aszkenazyjskich i mieszkańców basenu Morza Śródziemnego. Choroba jest równie częsta u kobiet i mężczyzn. Ujawnia się najczęściej między 30. a 60. rokiem życia. Rzadko występuje u dzieci, może dotyczyć też osób w wieku podeszłym.

Nierzadko współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak myasthenia gravis z towarzyszącym grasiczakiem, reumatoidalne zapalenie stawów, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, pemfigoid i inne.

Źródło: [Medycyna Praktyczna <http://dermatologia.mp.pl/choroby/chorobyskory/74456,pecherzyca>; dostęp: 27.02.2017 r.]



## Przebieg i rokowanie

Przebieg pęcherzycy zwykłej jest nieprzewidywalny, ale jest przewlekły w około 75% przypadków. Przed erą kortykosteroidów stosowanych ogólnie choroba była zwykle śmiertelna w ciągu 2 lat. Głównymi przyczynami śmierci były zakażenia, utrata płynów i niedożywienie. Zajęcie błon śluzowych powodowało znaczną bolesność podczas jedzenia i picia, tak więc powszechna była utrata masy ciała. Dzisiaj perspektywa jest lepsza z powodu dostępnego spektrum możliwości terapeutycznych. Obecnie główną przyczyną śmierci są powikłania po długotrwałej terapii immunosupresyjnej, ale śmiertelność została zredukowana do 5-10%.

Źródło: [Burgdorf 2010]

## Leczenie

### Założenia

Celami leczenia są zagojenie zmian na skórze i błonach śluzowych, zapobieganie nawrotom choroby, ograniczenie działań ubocznych długotrwałej immunosupresji i/lub glikokortykosteroidoterapii i w efekcie poprawa jakości życia pacjentów. Pacjenci z ciężką pęcherzycą błon śluzowych i skóry oraz pęcherzycą PNP/PAMS wymagają hospitalizacji. Z chwilą uzyskania konsolidacji zmian skórnych, co pozwala na obniżanie dawek leków pacjenci mogą być leczeni ambulatoryjnie, podobnie jak większość chorych z ograniczonymi i łagodnymi odmianami pęcherzycy. Leczenie powinno być prowadzone przez dermatologa doświadczonego w terapii pęcherzycy w ścisłej współpracy z ośrodkiem klinicznym, co zapewnia możliwość diagnostyki laboratoryjnej i monitoringu leczenia. W przypadku pęcherzycy występującej u dzieci terapię powinien prowadzić zespół specjalistów na czele z dermatologiem doświadczonym w leczeniu dzieci w ścisłej współpracy z ośrodkiem klinicznym oraz pediatrą.

### Leki pierwszego rzutu

Glikokortykosteroidy. W leczeniu pęcherzycy lekiem pierwszego rzutu jest prednizon lub prednizolon w dawce początkowej 1,0–1,5 mg/kg m.c. w pęcherzycy zwykłej błon śluzowych i skóry. W pęcherzycy ograniczonej do błon śluzowych lub w pęcherzycy liściastej dawka początkowa może być mniejsza (0,5–1,0 mg/kg m.c.). W przypadku nieuzyskania kontroli zmian skórnych w ciągu 2 tygodni leczenia dawka prednizonu lub prednizolonu powinna być zwiększona maksymalnie do 2 mg/kg m.c. Glikokortykosteroidy powinny być kojarzone z lekami immunosupresyjnymi od początku terapii w przypadkach ciężkiej pęcherzycy i/lub w przypadkach zwiększonego ryzyka wystąpienia działań ubocznych związanych z przewlekłą glikokortykosteroidoterapią.

Lekiem immunosupresyjnym pierwszego rzutu wg stanowiska grupy eksperckiej, który powinien być stosowany w połączeniu z prednizonem, jest azatiopryna (w dawce 1–3 mg/ kg m.c./dobę). Leczenie należy rozpocząć od dawki 50 mg/dobę w celu sprawdzenia tolerancji leku, a następnie (po tygodniu) stopniowo zwiększać dawkę pod kontrolą morfologii (i ewentualnie badania aktywności metylotransferazy tiopurynowej, TPMT).

### Leki drugiego rzutu

Do leków drugiego wyboru stosowanych w leczeniu pęcherzycy zalicza się:

- mykofenolan mofetylu w dawce 2 g/dobę (lub kwas mykofenolowy w dawce 1440 mg/dobę). Leki te należy rozważać w przypadkach nietolerancji azatiopryny. W terapii należy stopniowo zwiększać dawkę leku o jedną kapsułkę tygodniowo w celu zwiększenia tolerancji leku;
- monoklonalne przeciwciała anti-CD20 (np. rytuksymab 2 × 1 g i.v. w dwóch dawkach podzielonych, podawanych co 2 tygodnie lub 4 × 375 mg/ m<sup>2</sup> podawanych co tydzień);
- dożylnie immunoglobuliny (IVIg) w dawce 2 g/kg m.c. przez 3–5 dni (pulsy podawane co miesiąc);
- cyklofosfamid doustnie w dawce 1–2 mg/kg m.c./ dobę lub dożylnie w dawce 500 mg/miesiąc;
- w uzasadnionych przypadkach metyloprednizolon dożylnie w dawce 0,5–1 g/dobę przez 3 kolejne dni w miesiącu z następczym stosowaniem metyloprednizolonu doustnie w dawce początkowej odpowiadającej 0,5–0,75 mg prednizonu/kg m.c./ dobę, stopniowo zmniejszanej;
- dapson w dawce 100 mg/dobę lub ≤ 1,5 mg/kg m.c./dobę.

Źródło: [Kowalewski i wsp. 2014]

## 2.2. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 2.2.1. Interwencja oceniana

Tabela 1. Charakterystyka ocenianej interwencji - produktu leczniczego rytuksymab

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, dawka</b>	MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. po 10 ml, kod EAN: 5909990418817 MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. po 50 ml, kod EAN: 5909990418824
<b>Substancja czynna</b>	Rytuksymab
<b>Droga podania</b>	Dożylna, podskórna
<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Rytuksymab, produkt leczniczy MabThera został zarejestrowany w procedurze centralnej w Unii Europejskiej. Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2008
<b>Kod ATC</b>	L01X C02 leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w &gt;95 % przypadków wszystkich chłoniaków niezziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek.</p> <p>Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p> <p>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcγ, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p> <p>Liczby obwodowych limfocytów B ulegały obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznanych za prawidłowe rozpoczął się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji produktu MabThera w dawce 1000 mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy produkt MabThera jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem. U małego odsetka pacjentów występuje przedłużające się zmniejszenie liczby obwodowych limfocytów B, utrzymujące się przez 2 lata lub dłużej po podaniu ostatniej dawki produktu MabThera. U pacjentów z ziarniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń, obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej do &lt;10 komórek/μl po dwóch wykonanych co tydzień infuzjach rytuksymabu w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> i poziom ten utrzymywał się u większości pacjentów do 6 miesięcy. U większości pacjentów (81%) obserwowano odnowienie się puli limfocytów B &gt;10 komórek/μl w czasie do 12 miesięcy, zwiększające się do 87% w czasie do 18 miesięcy.</p>
<b>Zarejestrowane wskazania</b>	<p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego MabThera (rytuksymab) jest stosowana w następujących wskazaniach:</p> <p><u>Chłoniaki niezziarnicze, NHL (C82 Chłoniak niezziarniczy guzkowy (grudkowy), C83 Chłoniaki niezziarnicze rozlane, C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezziarniczych)</u></p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią. Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.</p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki niezziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).</p> <p><u>Przewlekła białaczka limfocytowa CLL (C91.1)</u></p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych na przewlekłą</p>

	<p>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.</p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>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.</p> <p><u>Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń i m kroskopowe zapalenie naczyń</u></p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. granulomatosis with polyangiitis, GPA) i m kroskopowym zapaleniem naczyń (ang. microscopic polyangiitis, MPA)</p> <p>[Źródło: ChPL MabThera]</p>
<p style="text-align: center;"><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL;</li> <li>• Czynne, ciężkie zakażenia;</li> <li>• Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.</li> </ul> <p>Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowości z zapaleniem naczyń oraz mikroskopowego zapalenia naczyń:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. ChPL</li> <li>• Czynne, ciężkie zakażenia;</li> <li>• Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności;</li> <li>• Ciężka niewydolność serca (klasy IV wg klasyfikacji New York Heart Association) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca.</li> </ul>

Źródło: ChPL MabThera

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human\\_med\\_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (dostęp w dniu 28.02.2017)

### 2.2.1.1. Przedmiotowe wskazanie

Tabela 2. Najważniejsze elementy projektu programu lekowego „Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy odpornej na immunosupresję (ICD-10 L10)”

<p><b>Wskazanie zgodne z zleceniem MZ PLA.4600.565.2016.JT z 20.02.2017 r.</b></p>	<p>„Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy odpornej na immunosupresję”</p>
<p><b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b></p>	<p>Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1. Do programu mogą być zakwalifikowani pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z ciężką pęcherzycą oporną na leczenie immunosupresyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Grupa I (tzw. corticosteroid-refractory PV) – chorzy z nowo wykrytą pęcherzycą, którzy nie odpowiedzieli (tj. zmiany nie uległy wygojeniu), w ciągu 12 tygodni, na leczenie prednizonem w dawce 1,5 mg/kg m.c. w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym (np. azatiopryną);</li> <li>b) Grupa II (tzw. Corticosteroid-dependent PV) – chorzy z nawrotową pęcherzycą, kiedy do nawrotów dochodzi podczas planowanego zmniejszania dawek leków immunosupresyjnych, przy czym dawka prednizonu, przy której dochodzi do nawrotu, nie jest mniejsza niż 20 mg/dobę;</li> <li>c) Grupa III – nowo wykryta pęcherzyca u osób z przeciwwskazaniem do terapii ogólnej kortykosteroidami (np. wysoka, oporna na leczenie cukrzyca, wysokie nadciśnienie tętnicze, zaawansowany wiek i zły stan ogólny), którzy kwalifikują się do leczenia rytuksymabem w monoterapii;</li> <li>d) Grupa IV – pęcherzyca paraneoplastyczna.</li> </ol> <p>2. Zgłoszenia chorego do programu dokonuje lekarz dermatolog prowadzący pacjenta, który posiada odpowiednią dokumentację dotychczasowego leczenia. Pacjent jest następnie kwalifikowany do programu przez Krajowy Zespół Ekspertów ds. Dermatologii przy konsultancie Krajowym w dziedzinie dermatologii i wenerologii.</p>

<b>Kryteria ponownego wyłączenia do programu lekowego</b>	Pacjent u którego uzyskano remisję pęcherzycy lub znaczną poprawę przez okres minimum roku i u którego stwierdzono kliniczny i immunologiczny nawrót choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji.
<b>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</b>	Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. wiek poniżej 18 lat;</li> <li>2. ciąża;</li> <li>3. okres karmienia piersią;</li> <li>4. nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;</li> <li>5. infekcja HIV;</li> <li>6. niekontrolowane infekcje;</li> <li>7. aktywne WZW typu C;</li> <li>8. ciężka niewydolność krążenia.</li> </ol>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	Kryteria wyłączenia z programu: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. reakcja alergiczna na lek;</li> <li>2. zakażenie o ciężkim przebiegu;</li> <li>3. ciążą;</li> <li>4. zaburzenia hematologiczne.</li> </ol>
<b>Schemat dawkowania leków w programie</b>	2 g rytuksymabu dożylnie należy podać w dwóch dawkach podzielonych w odstępie 2 tygodni. W przypadku nawrotu pęcherzycy należy podać jednorazowo 500 mg rytuksymabu dożylnie.

### **Komentarz AOTMiT:**

Wśród najczęstszych kryteriów włączenia pacjentów do badań dla rytuksymabu w terapii pęcherzycą były:

- nawracająca pęcherzyca u pacjentów stosujących uprzednio inne schematy leczenia aniżeli rytuksymab.

Kryteria włączenia do przedmiotowego projektu programu lekowego uwzględniają pacjentów: nieodpowiadających na leczenie prednizonem bądź lekami immunosupresyjnymi, z nawrotową pęcherzycą bądź pęcherzycą paraneoplastyczną, z przeciwwskazaniami do terapii kortykosteroidami. Wyżej wymienione kryteria są zgodne z rekomendacjami klinicznymi. W związku z powyższym zasadne wydaje się stosowanie rytuksymabu u pacjentów, u których leczenie pierwszego rzutu nie powiodło się.

Ponadto według zarówno polskich (PTD 2014), jak i zagranicznych (np.: EADV/EDF 2015, AWMF 2015) wytycznych praktyki klinicznej, rytuksymab jest lekiem z wyboru w pęcherzycy odpornej na leczenie immunosupresyjne, bądź lekiem kolejnego rzutu w przypadku oporności na uprzednie leczenie.

Najczęstsze dawki rytuksymabu podawane pacjentom, w badaniach dla rytuksymabu, w terapii pęcherzycy:

- 4 x 375 mg /m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie;
- 2 x 1000 mg z zachowaniem dwutygodniowego odstępu między podaniami kolejnych dawek leku;
- 2 x 500 mg z zachowaniem dwutygodniowego odstępu między podaniami kolejnych dawek leku.

Projekt programu lekowego zakłada stosowanie 2 g rytuksymabu, w dwóch dawka podzielonych, w odstępie dwóch tygodni.

Według PTD 2014 rytuksymab jako lek II rzutu należy stosować u pacjentów, u których nie można odstawić leczenia z powodu nawrotów choroby, a stosowana dawka prednizonu kontrolująca chorobę (w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym) wynosi >10 mg /dobę. Natomiast w projekcie programu lekowego stosowana dawka prednizonu wynosi ≥ 20 mg/dobę).

Według PTD 2014 w przypadku nawrotu choroby należy rozważyć podanie pojedynczej dawki rytuksymabu wynoszącej 500 mg, ale nie wcześniej niż po upływie 6 miesięcy od ostatniego podania leku. Natomiast w projekcie programu lekowego okres ten wynosi nie mniej niż 1 rok.

#### ***2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą***

Rytuksymab w omawianym wskazaniu nie był przedmiotem oceny Agencji.

W poniższej tabeli zebrano informacje o stanowiskach Agencji w zakresie finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych.

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące rytuksymabu (we wskazaniach zarejestrowanych oraz odmiennych niż określone w ChPL)

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
Opinia Rady Przejrzystości nr 196/2015 z dnia 21 września 2015	C88, C88.0, C88.1, C88.2, C88.3, C88.7, C88.9, C88 – złośliwe choroby immunoproliferacyjne	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadną</b> dalszą refundację leku MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol.a 10 ml, kod EAN: 5909990418817 i MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, kod EAN: 5909990418824 we wskazaniach: C88.0 – Makroglobulinemia Waldenströma oraz C88.7 Inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne w przypadku pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej systemu MALT ( w klasyfikacji WHO kod rozpoznania – C88.4). Rada Przejrzystości uznaje za niezasadną dalszą refundację leku MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, kod EAN: 5909990418817 i MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, kod EAN: 5909990418824 we wskazaniach C88.1 – Choroba łańcuchów ciężkich alfa, C88.2 – Choroba łańcuchów ciężkich gamma, C88.3 – Choroba immunoproliferacyjna jelita cienkiego, C88.9 – Złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stabej jakości dowody naukowe pochodzące z pojedynczych badań randomizowanych wskazują na skuteczność rytuksymabu w leczeniu chorych z makroglobulinemią Waldenströma i chłoniaków strefy brzeżnej systemu MALT w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Stosowanie rytuksymabu w terapii makroglobulinemii Waldenströma oraz pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej systemu MALT jest zalecane w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej. Ze względu na brak właściwych danych epidemiologicznych oraz poziomu finansowania substancji rytuksymab w wyżej wymienionych wskazaniach kwalifikowanych formalna analiza ekonomiczna była niemożliwa do przeprowadzenia, jednak ze względu na bardzo rzadkie występowanie obu jednostek chorobowych obciążenie dla budżetu płatnika publicznego związane z refundacją rytuksymabu w powyższych wskazaniach można szacować jako małe. W przypadku jednostek chorobowych określonych kodami rozpoznania wg ICD-10 C88.1, C88.2, C88.3 oraz C88.9 brak jest dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo interwencji. Nie odnaleziono rekomendacji dla wskazań: choroba łańcuchów ciężkich alfa, choroba łańcuchów ciężkich gamma, choroba immunoproliferacyjna jelita cienkiego, choroba łańcuchów ciężkich <math>\mu</math> oraz złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone.</p>
Opinia Rady Przejrzystości nr 206/2015 z dnia 28 września 2015 roku	C81.0, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9, C91, C91.0, C91.1, C91.2, C91.3, C91.4, C91.5, C91.7, C91.9	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadną</b> dalszą refundację w katalogu chemioterapii leku MabThera (rituximabum) we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C81.0 choroba Hodgkina, przewaga limfocytów, C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego, C85.0 Mięsak limfatyczny, C85.1 Chłoniak z komórek B, nieokreślony, C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego, C85.9 Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony, C91.0 Ostra białaczka limfoblastyczną, C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa, C91.4 Białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell), Jednocześnie, Rada Przejrzystości uznaje za niezasadną dalszą refundację leku MabThera (rituximabum) we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C91.2 Podostra białaczka limfocytowa, C91.3 Białaczka prolimfocytowa, C91.5 Białaczka dorosłych z komórek T, C91.7 Inna białaczka limfatyczna, C91.9 Białaczka limfatyczna nieokreślona.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> <u>C81.0 (choroba Hodgkina, przewaga limfocytów):</u> W klasyfikacji chłoniaka Hodgkina wyróżnia się 2 podstawowe typy choroby: klasyczny (cHL, classical Hodgkin Lymphoma), obejmujący niemal 95% przypadków, oraz znacznie rzadszy (5%) – guzkowy z przewagą limfocytów (NLPHL, Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma). Kod C81.0 w klasyfikacji ICD-10 odpowiada tej rzadszej postaci choroby. Cechą charakterystyczną NLPHL jest (w odróżnieniu od cHL) ekspresja antygenu CD20 co stanowiło przesłankę dla stosowania w tej jednostce chorobowej rytuksymabu. Skuteczność stosowania rytuksymabu w NLPHL oceniana była w badaniach jednoramiennych, bez grupy kontrolnej. W badaniach tych odnotowywano bardzo wysoki odsetek odpowiedzi sięgający 100%. We wszystkich odnalezionych badaniach uzyskiwano też zadowalające przeżycia całkowite chorych (nie oszacowano mediany przeżycia). Bezpieczeństwo stosowania leku jest dobrze poznane. Rekomendacje kliniczne PTOK i ASH zalecają stosowanie rytuksymabu u chorych na NLPHL.</p> <p><u>C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego; C85.0 Mięsak limfatyczny; C85.1 Chłoniak z komórek B, nieokreślony; C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego; C85.9 Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony):</u> Ocena zasadności stosowania rytuksymabu w wyżej wymienionym wskazaniu była już przedmiotem oceny Rady (Stanowisko nr 33/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r). Do jednostek chorobowych określonych kodem C85 zalicza się inne i nieokreślone typy chłoniaków nieziarniczych. Dostępne dane kliniczne (pochodzące z badania RCT i z badań retrospektywnych) wskazują na zasadność stosowania rytuksymabu w wymienionych wskazaniach. Odnalezione badania wykazały istotne różnice na korzyść schematów z rytuksymabem vs schematów samej chemioterapii w zakresie punktów końcowych dotyczących EFS (złożony punkt końcowy, określający wystąpienie progresji choroby lub wystąpienia niekorzystnych zdarzeń), PFS, odpowiedzi na leczenie (CR, CRu), nawrotu choroby, konieczności zastosowania</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
		<p>terapii ratunkowej jak również pod względem wpływu na przeżycie całkowite chorych (OS) (za wyjątkiem badania Rieger 2010, gdzie nie wykazano istotnego wpływu na OS). Stosowanie rytuksymabu w we wskazaniu inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezaiarniowych, określone kodem ICD-10 C85 wiązało się z wydatkami płatnika publicznego w latach 2013-2014 na poziomie odpowiednio ok. 34 mln PLN i 41 mln PLN. Według opinii ekspertów, jak również według wytycznych postępowania klinicznego, rytuksymab, jako lek o zasadniczym znaczeniu i dobrej skuteczności, powinien być dostępny dla chorych na chłoniaki z komórek B wykazujących ekspresję antygenu CD20, u których występują wskazania do przeciwnowotworowego leczenia systemowego, niezależnie od stopnia zaawansowania i fazy leczenia oraz niezależnie od liczby, rodzaju i sposobu dawkowania innych leków i/lub metod leczniczych, które mogą być wskazane w danym przypadku ze względu na kontekst kliniczny, z wyjątkiem wykazanej oporności na leczenie zawierające to przeciwciała lub obecności ewentualnych przeciwwskazań medycznych.</p> <p><u>C91 – białaczka limfatyczna; C91.0 – ostra białaczka limfoblastyczna; C91.2 – podostra białaczka limfocytowa; C91.3 – białaczka prolimfocytarna; C91.4 – białaczka włośchatokomórkowa (hairy-cell); C91.5 – białaczka dorosłych z komórek T; C91.7 – inna białaczka limfatyczna; C91.9 – białaczka limfatyczna, nieokreślona;</u></p> <p>Dostępne dane kliniczne, słabej jakości (pochodzące w większości z nierandomizowanych badań jednoramiennych) wskazują na potencjalną skuteczność rytuksymabu w przypadku leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej bez chromosomu Filadelfia (C91.0 – ostra białaczka limfoblastyczna) oraz białaczki włośchatokomórkowej (C91.4 – białaczka włośchatokomórkowa). Według wytycznych klinicznych, a także zdaniem ekspertów, rytuksymab może stanowić istotne uzupełnienie terapii. Nie przeprowadzono dla wymienionych wskazań formalnej analizy ekonomicznej, jednakże w oparciu o dane z NFZ z ostatnich 3 lat, w związku z rzadkim występowaniem wymienionych schorzeń (łącznie 18 przypadków rocznie) obciążenie dla płatnika w latach 2013-2014 we wskazaniu białaczka limfatyczna wyniosło odpowiednio 1,4 mln PLN i 1,8 mln PLN (wskazanie dla wszystkich rozpoznanych określonych kodem C91 za wyjątkiem C91.1) co stanowiło ok. 1% wydatków na finansowanie rytuksymabu. Dla chorób określonych kodami wg. ICD-10 C91.2 – podostra białaczka limfocytowa, C91.3 – białaczka prolimfocytarna, C91.5 – białaczka dorosłych z komórek T, C91.7 – inna białaczka limfatyczna, C91.9 – białaczka limfatyczna, nieokreślona; brak jest danych naukowych, które potwierdzałyby skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu. W wytycznych klinicznych rytuksymab nie jest wymieniany jako opcja terapeutyczna w przypadku wyżej wymienionych rozpoznań.</p> <p><u>C91.1 Przewlekła białaczka limfocytowa:</u></p> <p>Wyniki badania klinicznego o zadowalającej jakości dotyczącego I linii leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową dokumentują wyższą skuteczność terapii z zastosowaniem schematu FCR (fludarabina, cyklofosfamid rytuksymab) nad schematem FC (fludarabina, cyklofosfamid, bez rytuksymabu) w odniesieniu do istotnego klinicznie punktu końcowego, tj. mediany czasu przeżycia całkowitego. Wykazano także znamiennej statystycznie różnicę na korzyść schematu FCR dla czasu do progresji, odsetka chorych z całkowitą remisją, odpowiedzi na leczenie oraz w ocenie poziomu choroby resztkowej. W leczeniu II linii u chorych z nawrotem przewlekłej białaczki limfocytowej lub po wystąpieniu oporności na wcześniejsze leczenie wykazano zysk w zakresie wydłużenia czasu do progresji, odpowiedzi na leczenie, mediany czasu trwania odpowiedzi jak i mediany czasu do rozpoczęcia nowej terapii. Bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu jest dobrze poznane. Rekomendacje kliniczne (polskie i zagraniczne) zgodnie wymieniają rytuksymab wśród leków stosowanych w I i II linii leczenia chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową. Krajowy ekspert kliniczny rekomenduje finansowanie rytuksymabu w omawianych wskazaniach.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2015 z dnia 30 lipca 2015 roku</p>	<p>Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100 mg, 2 fiolek a 10 ml; kod EAN 5909990418817, 500 mg, 1 fiolek a 50 ml; kod EAN 5909990418824 w ramach programu lekowego: leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Jednocześnie Rada uznaje proponowany mechanizm RSS za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne badanie wysokiej jakości (RAVE – 5/5 pkt) oraz dostępne badania jednoramienne (Calich 2014; Miloslavsky 2014, Keogh 2006, Stasi 2006) wskazują na skuteczność kliniczną zastosowania RTX + GKS u pacjentów z aktywną postacią ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8), jednocześnie jednak brak jest danych na podstawie których można wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie RTX+GKS w populacji chorych z przeciwwskazaniami do CYC. W badaniu RAVE istotnie statystycznie więcej pacjentów po niepowodzeniu poprzedniej terapii przyjmujących RTX+GKS w porównaniu z pacjentami przyjmującymi CYC+GKS było w całkowitej remisji choroby po 6 i 12 miesiącach. Stosowanie tego leku wiąże się jednak z koniecznością zachowania szczególnych zasad bezpieczeństwa, Rada wskazuje na konieczność włączenia do opisu programu informacji tożsamyh z opublikowanymi przez producenta komunikatami nt. bezpieczeństwa: – Komunikat do</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
<p>Rekomendacja nr 62/2015 z dnia 31 lipca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>		<p>Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera (rytuksymab) z dnia 08 listopada 2013 roku;</p> <p>– Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) a toksyczną nekrolizą naskórka i zespołem Stevensa-Johnsona z dnia 12 kwietnia 2013 roku; oraz konieczność ciągłej aktualizacji informacji nt. bezpieczeństwa stosowania leku MabThera, zastosowanego u pacjentów z omawianym stanem zdrowia. W opisie programu lekowego należy również określić maksymalny czas (lub ilość dawek leku) jakie mogą być zastosowane u pacjenta. Podobnie należy odnieść się do stosowania leku MabThera, w ramach różnych programów lekowych co może powodować niekontrolowaną kumulację dawki. W zakresie przedstawionych analiz ekonomicznych Rada zauważa, że wskazana potencjalna populacja może być zawężona, co obarcza dużą niepewnością ewentualne skutki finansowe. W celu ich zrównoważenia niezbędne jest przyjęcie i wdrożenie mechanizmu RSS w sposób bardzo znaczny obniżającego koszt prowadzonej terapii dla płatnika publicznego.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego • MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, EAN 5909990418817; • MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, EAN 5909990418824; w leczeniu aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub m kroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8) na proponowanych warunkach. Jednocześnie Prezes Agencji rekomenduje rozważenie zwiększenia możliwości rozliczenia produktu leczniczego • MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, EAN 5909990418817; • MabThera (Rituximabum) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, EAN 5909990418824; w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz uwzględniając wyniki oceny wnioskowanej technologii medycznej, <b>nie rekomenduje</b> jej finansowania na proponowanych warunkach, tj. lek dostępny w ramach programu lekowego. Przedstawione dowody naukowe mogą stanowić potwierdzenie, że wnioskowana technologia medyczna stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu cyklofosfamidem. Niemniej wskazać należy, że obserwowane różnice istotne statystycznie dotyczą efektów zdrowotnych ocenianych w krótkim okresie obserwacji (6- i 12-miesięczne obserwacje). Natomiast nie ma różnic istotnych statystycznie w efektach zdrowotnych ocenianych w 18-miesięcznej obserwacji. Co oznacza, że po tym czasie konieczne jest rozważenie zastosowanie dalszego leczenia niezależnie od tego, czy pacjent otrzymywał wcześniej rytuksymab, czy cyklofosfamid. Wytyczne wskazują, że nawrót zdarza się najczęściej około roku od zaprzestania stosowania leczenia podtrzymującego, zatem zastosowanie rytuksymabu zamiast cyklofosfamidu może nie zmieniać postępowania terapeutycznego. Nie przedstawiono dowodów naukowych uzasadniających stosowanie rytuksymabu w populacji osób z przeciwwskazaniami do standardowej terapii, za którą uznaje się cyklofosfamid. Wskazuje się, że spektrum przeciwwskazań do standardowej terapii w znaczącej części pokrywa się z zakresem przeciwwskazań dla rytuksymabu, więc terapia produktem leczniczym Mabthera nie powinna być rozważana jako alternatywa w populacji zdefiniowanej pełnym zakresem przeciwwskazań. Szczególnie, że populacja osób z przeciwwskazaniami była pomijana w analizach wnioskodawcy. Niepewność co do założeń dotyczących leczenia populacji, wzrost liczby hospitalizacji w rozpoznaniu M31.3 (ziarniniak Wegenera) w ramach JGP (wzrost z 856 hospitalizacji w 2010 r. do 1 207 hospitalizacji w 2014 r.) wskazywać mogą większą populację niż prognozuje to podmiot w przedstawionych analizach. Podkreślić należy, że lek rytuksymab jest w chwili obecnej stosowany w ramach leczenia szpitalnego w zakresie jednorodnych grup pacjentów, zatem w przypadkach uzasadnionych klinicznie leczenie to może być zastosowane. O możliwości stosowania leczenia w ramach JGP wskazuje się w treści uzgodnionego programu lekowego. Zważyć zatem należy, że zmiana kategorii dostępności refundacyjnej wiąże się z wyższymi kosztami podania, diagnostyki i monitorowania leczenia, które nie są uzasadnione zmianą postępowania terapeutycznego oraz ze zmianą dostępności leczenia, gdyż nie każdy świadczeniodawca realizujący leczenie szpitalne jest zobowiązany prowadzić program lekowy. Wyniki oceny skuteczności klinicznej i praktycznej w połączeniu z relatywnie wysokim kosztem terapii nie stanowią uzasadnienia dla zmiany kategorii dostępności refundacyjnej w przedmiotowym wskazaniu. W celu zabezpieczenia ewentualnego rosnącego zapotrzebowania na zastosowanie rytuksymabu w populacji chorych z GPA lub MPA, która nie reaguje na leczenie cyklofosfamidem lub nie może być nim leczona (ze względu na nietolerancję lub przekroczenie maksymalnej dawki) warto rozważyć zwiększenie możliwości rozliczenia leku w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 315/2014 z dnia 3 listopada 2014 r</p>	<p>Leczenie chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe oraz</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. a 11,7 ml, (EAN: 5902768001099) we wskazaniu: leczenie chorych na niezziarnicze chłoniaki grudkowe oraz niezziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
<p>Rekomendacja nr 234/2014 z dnia 3 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”</p>	<p>nieziarnicze (ICD 10: C82, C83). <u>Uzasadnienie:</u> Niskiej i średniej jakości dowody naukowe wykazują na brak istotnych różnic statystycznych w zakresie skuteczności pomiędzy stosowaniem terapii z wykorzystaniem rytuksymabu w podaniu dożylnym a stosowaniem w podaniu podskórnym. Jednocześnie dostępne dowody naukowe pochodzące z badań klinicznych na niewielkich grupach chorych wskazują na istotne statystycznie zwiększenie częstości działań niepożądanych, szczególnie reakcji w miejscu wkłucia. Bezpieczeństwo stosowania leku jest niezwykle istotne, gdyż jego podanie może wiązać się z reakcjami anafilaktycznymi. Rytuksymab w postaci podskórnej nie jest aktualnie finansowany w żadnym z krajów Unii Europejskiej.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, (EAN: 5902768001099) we wskazaniu: leczenie chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości <b>uważa za nie zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, (EAN: 5902768001099) we wskazaniu: leczenie chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”. Niskiej i średniej jakości dowody naukowe wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności stosowaniem terapii z wykorzystaniem rytuksymabu w podaniu podskórnym a stosowaniem w podaniu dożylnym. Dostępne dowody naukowe pochodzą z badań klinicznych przeprowadzonych na niewielkich grupach chorych i wskazują na istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie rytuksymabu s.c względem postaci i.v. występowania zdarzeń nieporządanych związanych z leczeniem, oraz z odniesieniu do reakcji związanych z podaniem leku, szczególnie reakcji w miejscu wkłucia. Bezpieczeństwo stosowania leku jest niezwykle istotne, gdyż jego podanie może się wiązać z reakcjami anafilaktycznymi. Rytuksymab w postaci podskórnej został zarejestrowany w marcu b.r. i aktualnie nie jest finansowany w żadnym z krajów Unii Europejskiej.</p>
<p>Stanowisko Rady nr 119/2014 oraz 120/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 107/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Leczenie chłoniaków złośliwych (C82, C83)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 2 fiol. po 10 ml, kod EAN: 5909990418817 i we wskazaniu leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne w ramach istniejącej grupy limitowej. <u>Uzasadnienie:</u> Umiarkowanej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność kliniczną MabThera we wnioskowanym wskazaniu, chociaż w analizowanym horyzoncie czasowym, lek nie wpływa na przeżywalność całkowitą. Stosowanie leku jest rekomendowane przez krajowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują na akceptowalną efektywność kosztową leku. We wnioskowanych wskazaniach lek jest refundowany w krajach o porównywalnej zamożności.</p> <p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) w ramach programu lekowego "Leczenie chłoniaków złośliwych ICD-10: C82, C83). <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości <b>uważa za uzasadnione</b> finansowanie ocenianej technologii medycznej. Dostępne dowody naukowe w postaci badania RCT (PRIMA) porównujące efektywność kliniczną rytuksymabu w terapii podtrzymującej w stosunku do obserwacji klinicznej wskazują na istotną statystycznie przewagę rytuksymabu w odniesieniu do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji, przeżycia wolnego od zdarzeń, czasu do kolejnej terapii przeciw chłoniakowi oraz kolejnej chemoterapii. Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują na efektywność kosztową ocenianej terapii. Zarówno stosowanie jak i finansowanie leku w terapii podtrzymującej u chorych z chłoniakiem grudkowym, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne I linii jest rekomendowane przez krajowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe.</p>
<p>Stanowisko Rady nr 191/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r.</p>	<p>Leczenie chłoniaków ziarniczych</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne usunięcie</b> świadczenia obejmującego podawanie rytuksymabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów C81.1 (stwardnienie guzkowe), C81.7 (inna choroba Hodgkina), C81.9 (choroba Hodgkina nieokreślona), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. <u>Uzasadnienie:</u> Brak jest przekonujących dowodów klinicznych wskazujących na skuteczność rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodów C81.1 (choroba Hodgkina, stwardnienie guzkowe). Nie znaleziono dowodów naukowych w odniesieniu do kodu C81.7 (inna choroba Hodgkina) i C81.9 (choroba Hodgkina nieokreślona). Rytuksymab nie jest również wymieniany w zaleceniach towarzystw naukowych w wyżej wymienionych wskazaniach.</p>



Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Stanowisko Rady nr 48/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.	Małopłytkowość wtórna	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b>, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie rytuksymabu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D69.5.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii rytuksymabem w rozpoznaniu ICD-10 D69.5 (małopłytkowość wtórna). Nie odnaleziono wiarygodnych badań wysokiej jakości odnoszących się do skuteczności wskazanej terapii we wnioskowanym wskazaniu. Wyszukane rekomendacje kliniczne nie wskazywały rytuksymabu jako jednej z opcji terapeutycznych w małopłytkowości wtórnej.</p>
Stanowisko Rady nr 299/2013 z dnia 28 października 2013 r.	Leczenie chłoniaków ziarniczych/Hodgkina	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości wydaje <b>pozytywną opinię</b> dot. stosowania preparatu leku MabThera (rytuksymab), EAN 5909990418824 oraz EAN 5909990418817, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu chłoniaków Hodgkina bogatych w limfocyty (ang. <i>Lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma</i>), kod ICD-10: C81.0.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Chłoniak Hodgkina bogaty w limfocyty charakteryzuje silniejsza, niż w przypadku innych podtypów chłoniaka Hodgkina, ekspresja antygenu CD20. Rytuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się swoiście z antygenem CD20, co stanowić może przesłankę dla jego stosowania w przypadku chłoniaka Hodgkina bogatego w limfocyty. Doniesienia z piśmiennictwa mające głównie charakter badań pilotowych lub opisów serii przypadków potwierdzają, że zastosowanie rytuksymabu w omawianym wskazaniu wykazuje istotną skuteczność kliniczną i zadowalające bezpieczeństwo.</p>
Stanowisko Rady nr 33/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.	Leczenie chłoniaków nieziarniczych	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> a bo zmianę poziomu lub sposobu finansowania świadczenia MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD-10 C85.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Do kodu C85 zalicza się inne i nieokreślone typy chłoniaków nieziarniczych. Badania dotyczące zastosowania w nich rytuksymabu są nieliczne, lecz dokumentują jego skuteczność kliniczną. Według zgodnej opinii ekspertów rytuksymab, jako lek o zasadniczym znaczeniu i wysokim wskaźniku terapeutycznym, powinien być dostępny dla wszystkich chorych na chłoniaki z komórek B wykazujących ekspresję antygenu CD20, u których występują wskazania do przeciwnowotworowego leczenia systemowego, niezależnie od stopnia zaawansowania i fazy leczenia oraz niezależnie od liczby, rodzaju i sposobu dawkowania innych leków i/lub metod leczniczych, które mogą być wskazane w danym przypadku ze względu na kontekst kliniczny, z wyjątkiem wykazanej oporności na leczenie zawierające to przeciwciało lub obecności ewentualnych przeciwwskazań medycznych.</p>
Stanowisko Rady nr 32/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.	Leczenie chłoniaków nieziarniczych	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> świadczenia MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków nieziarniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD-10 C84.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) to przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z antygenem CD20. W chłoniakach T/NK zaliczanych do kodu ICD-10 C84 ekspresja CD20 jest bardzo rzadka. Brak jest wiarygodnych badań klinicznych uzasadniających stosowanie rytuksymabu u chorych z chłoniakami T/NK.</p>
Stanowisko Rady nr 27/2012 z dnia 28 maja 2012 r.	Leczenie chłoniaków ziarniczych/ Hodgkina	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rytuksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada Przejrzystości <b>rekomenduje</b> zostawienie dotychczasowej możliwości stosowania leku w ramach świadczeń gwarantowanych realizowanych w zakresie programu chemioterapii niestandardowej. Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) jest przeciwciałem monoklonalnym, stosowanym od lat 14, z zarejestrowanymi wskazaniami do leczenia chłoniaków nieziarniczych (NHL), reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL). Lek ten od 5-7 lat stosowany jest także w trybie <i>off-label</i> w leczeniu choroby Hodgkina. Z powodu małej liczby leczonych chorych kilka badań klinicznych III fazy ciągle trwa, ale przewiduje się ich zakończenie najpóźniej w okresie dwóch lat, co powinno ostatecznie rozwiązać terapeutyczny dylemat skuteczności i efektywności leku w chorobie Hodgkina. Rocznie w Polsce jest leczona bardzo niewielka, wybrana grupa chorych (najwyżej kilkuset), a koszty refundacji kształtują się w granicach 1 miliona złotych rocznie. Zostawienie leku w ramach programu chemioterapii niestandardowej pozwoli na ewentualne leczenie wyselekcjonowanej i wąskiej grupy chorych, dla których z różnych przyczyn medycznych nie ma innej opcji terapeutycznej.</p>
Stanowisko Rady nr 9/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.	Leczenie chłoniaków nieziarniczych	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za <b>zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (MabThera)”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.</li> </ul>

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

### 2.2.2. Alternatywne technologie medyczne

Poniżej zestawiono opinię eksperta klinicznego – Dr hab. n. med. Joanny Maj (Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii) odnośnie technologii alternatywnych do rytuksymabu w analizowanym wskazaniu.

Tabela 4. Technologie alternatywne wg eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję

Technologie alternatywne	Opinia eksperta klinicznego – Dr hab. n. med. Joanny Maj (Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii)
Technologie medyczne aktualnie stosowane w ocenianym wskazaniu	Glikokortykosteroidy w pulsach dożylnie i doustnie, azatiopryna, cyklofosamid, cyklosporyna A, dapson, metotreksat, immunoglobuliny (IVG) dożylnie, plazmafereza, mykofenolan mofetylu.
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona (całkowicie lub częściowo) przez ocenianą technologię lekową, w przypadku objęcia jej refundacją	dożylnie immunoglobuliny IVG, mykofenolan mofetylu
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w ocenianym wskazaniu	Glikokortykosteroidy doustne łączone z azatiopryną
Najskuteczniejsza wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	Obecnie dostępna w Polsce, w pęcherzycy odpornej na leczenie, jest uznana terapia immunoglobulinami dożylnie kojarzonymi z immunosupresją. Jednak metoda ta w niektórych przypadkach jest

Technologie alternatywne	Opinia eksperta klinicznego – Dr hab. n. med. Joanny Maj (Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii)
	nieskuteczna.
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznanych/stosowanych w Polsce, w ocenianym wskazaniu	Terapia rekomendowana przez EADV (Europejskie Towarzystwo Dermatologii i Wenerologii) oraz członków Krajowego Zespołu Ekspertów ds. Dermatologii to leczenie rituksimabem.

Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w ocenianym wskazaniu stosowane są:

- glikokortykosteroidy – prednizon lub prednizolon;
- leki immunosupresyjne – azatiopryna;
- mykofenolan mofetylu lub kwas mykofenolowy;
- monoklonalne przeciwciała anti-CD20 – rytuksymab;
- dożylna immunoglobulina (IVIg);
- cyklofosfamid;
- dapson;
- metotreksat.

Według europejskich wytycznych leczenia pęcherzycy rytuksymabem, jednocześnie w tej samej linii leczenia znajdują się: dożylna immunoglobulina, cyklofosfamid, dapson oraz metotreksat. Ponadto polskie rekomendacje dodają do tej grupy mykofenolan mofetylu/kwas mykofenolowy (szczegółowe rekomendacje przedstawiono w rozdz. 4.1.).

### 2.3. Liczebność populacji

Tabela 5. Liczebność populacji wg eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję

Liczebność populacji	Opinia eksperta klinicznego – Dr hab. n. med. Joanny Maj (Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii)
Liczba osób w Polsce z rozpatrywanym wskazaniem, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Pacjenci ze wskazaniem podanym na początku formularza – 30-40 (oszacowanie własne)
Liczba osób, u których interwencja jest obecnie stosowana w rozpatrywanym wskazaniu	Liczebność bliska zeru w związku z brakiem refundacji leku.

Agencja pismem znak OT.434.9.2017.TT.2 z dnia 22.02.2017 r. wystąpiła z prośbą o dane do NFZ. Dnia 01.03.2017 r., pismem znak DAIS.624.6.2017 2017.12329.ALA Agencja otrzymała odpowiedź. Na podstawie otrzymanych danych możliwe jest przedstawienie liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 L10 (wraz z podkodami), dane te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczebność pacjentów z rozpoznaniem L10 wg danych NFZ

Rozpoznanie główne ICD10	2012	2013	2014	2015	2016
L10 Pęcherzyca	3 032	2 522	2 488	2 648	2 441
L10.0 Pęcherzyca Zwykła	403	390	423	436	418
L10.1 Pęcherzyca Bujająca	19	19	24	17	20
L10.2 Pęcherzyca Liściasta	97	106	130	141	144
L10.3 Pęcherzyca Brazylijska [Fogo Selvagem]	7	6	11	2	4
L10.4 Pęcherzyca Rumieniowata	36	24	38	42	34
L10.5 Pęcherzyca Polekowa	27	31	23	22	20
L10.8 Inna Pęcherzyca	154	127	150	172	156
L10.9 Pęcherzyca, Nie Określona	289	276	160	346	326
Łącznie	3 660	3 124	3 125	3 336	3 130

### 3. Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano opinię od jednego eksperta – Dr hab. n. med. Joanny Maj (Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii) odnośnie technologii alternatywnych do rytuksymabu w analizowanym wskazaniu.

**Tabela 7. Opinia ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję w sprawie finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej**

Opinia w sprawie finansowania ze środków publicznych	Opinia eksperta klinicznego
Oceniana technologia lekowa powinna być finansowana ze środków publicznych (argumenty za/przeciw)	Pęcherzyca jest chorobą autoimmunizacyjną o ciężkim, a czasami śmiertelnym przebiegu. Obecne dostępne w naszym kraju leczenie to wieloletnia terapia lekami immunosupresyjnymi, w tym stosowanie wysokich dawek glikokortykosteroidów w połączeniu z azatiopryną, endoksanem lub metotreksatem, które często prowadzi do licznych powikłań, nawet zagrażających życiu. Niestety zdarzają się takie przypadki pęcherzycy, które nie reagują na powyższe leczenie. Zastosowanie rytuksymabu jest wtedy jedyną opcją terapeutyczną stosowaną z dużym powodzeniem w innych krajach Unii Europejskiej.
Oceniana technologia lekowa nie powinna być finansowana ze środków publicznych (argumenty za/przeciw)	Nie dotyczy
Własne stanowisko w kwestii być finansowana ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej	Z doświadczeń państw europejskich (Francja, Niemcy), gdzie stosowanie rytuksymabu w opornej na systemowe leki immunosupresyjne pęcherzycy jest postępowaniem standardowym można stwierdzić, że terapia tym lekiem daje bardzo dobre i długotrwałe efekty kliniczne, co znajduje odzwierciedlenie w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Dermatologii i Wenerologii dotyczących leczenia pęcherzycy. W efekcie całkowity koszt leczenia jest niższy niż długotrwała standardowa immunosupresja.

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 22-23 lutego 2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia pęcherzycy. Wyszukiwanie przeprowadzono z zastosowaniem następujących słów kluczowych: „pempfigus”. Przeszukano następujące bazy danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- National Guideline Clearinghouse,
- Guidelines International Network.
- National Institute for Health and Clinical Excellence,
- National Health and Medical Research Council,
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre,
- New Zealand Guidelines Group,
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Przeprowadzono także wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach następujących organizacji:

- European Academy of Dermatology and Venerology,
- European Dermatology Forum,
- American Academy of Dermatology Association,
- International League of Dermatological Societies,
- British Association of Dermatologists,
- International Pemphigus and Pemphigoid Foundation,
- Dermatology Foundation,
- Australasian Blistering Diseases Foundation
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie rekomendacje opublikowane w języku polskim i angielskim. Odnalezione wytyczne przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 8. Wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się do leczenia pęcherzycy

Kraj / region	Organizacja, rok	Treść rekomendacji
Polska	PTD 2014 Polskie Towarzystwo Dermatologiczne	<p><u>Cele leczenia:</u> zagojenie zmian na skórze i błonach śluzowych, zapobieganie nawrotom choroby, ograniczenie działań ubocznych długotrwałego leczenia immunosupresyjnego i/lub glikokortykosteroidoterapii, poprawa jakości życia.</p> <p>Leczenie powinno być prowadzone przez dermatologa doświadczonego w terapii pęcherzycy w ścisłej współpracy z ośrodkiem klinicznym, co zapewni możliwość diagnostyki laboratoryjnej i monitoringu leczenia.</p> <p><u>Leki pierwszego rzutu:</u></p> <p><b>Glikokortykosteroidy:</b> lekiem pierwszego rzutu jest prednizon/prednizolon, dawka początkowa 1-1,5 mg/kg m.c. w pęcherzycy zwykłej błon śluzowych i skóry (w pęcherzycy ograniczonej tylko do błon śluzowych lub w postaci liściastej dawka początkowa może wynosić 0,5-1 mg/kg m.c.).</p> <p>W przypadku nieuzyskania kontroli zmian skórnych w ciągu 2 tygodni leczenia zaleca się zwiększenie dawki prednizonu/prednizolonu do maks. 2 mg/kg m.c.</p> <p>Glikokortykosteroidy powinny być kojarzone z lekami immunosupresyjnymi od początku terapii w przypadkach ciężkiej pęcherzycy i/lub zwiększonego ryzyka wystąpienia działań ubocznych związanych z przewlekłą glikokortykosteroidoterapią.</p> <p><b>Leki immunosupresyjne:</b> zaleca się by lekiem immunosupresyjnym pierwszego rzutu była azatiopryna w dawce 1-3 mg/kg m.c. /dobę (w połączeniu z prednizolonem). Terapię należy rozpocząć od dawki 50 mg /dobę w celu sprawdzenia tolerancji leku, a po tygodniu stopniowo zwiększać dawkę pod kontrolą morfologii (i ewentualnie badania aktywności metylotransferazy tiopurynowej TPMT).</p> <p><u>Leki drugiego rzutu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mykofenolan mofetylu w dawce 2g /dobę lub kwas mykofenolowy w dawce 1440 mg/ dobę (leki te są zalecane w przypadku nietolerancji azatiopryny); należy zwiększać dawkę o 1 kapsułkę tygodniowo by zwiększyć tolerancję leku;</li> <li>• Monoklonalne przeciwciała anti-CD20 np. <b>rytuksymab</b> 2x1g i.v. w dwóch dawkach podzielonych podawanych co 2 tygodnie lub 4x 375 mg/m<sup>2</sup> co tydzień;</li> <li>• Dożylna immunoglobulina (IVIg) 2g/kg m.c. przez 3-5 dni (pulsy podawane co miesiąc); leczenie IVIG powinno być skojarzone z podaniem</li> </ul>

		<p>gl kokortykosteroidów na początku terapii, leki te stosuje się w dawce 2g /kg m.c. /cykl (cykl trwa 2-5 dni, a powtarza się je początkowo co mies.);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyklofosfamid doustnie 1-2 mg/kg m.c. /dobę lub dożylnie 500 mg /miesiąc;</li> <li>• W uzasadnionych przypadkach metyloprednizolon;</li> <li>• Dapson 100 mg /dobę lub <math>\leq 1,5</math> mg /kg m.c. /dobę.</li> </ul> <p><b>Rytuksymab</b> lub ofatumumab (przeciwciała monoklonalne anty-CD20) są wskazane u pacjentów, u których nie można odstawić leczenia z powodu nawrotów, a dawka prednizonu kontrolująca chorobę wynosi <math>&gt;10</math> mg /dobę w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym.</p> <p><b>Rytuksymab</b> jest lekiem z wyboru w pęcherzycy odpornej na leczenie immunosupresyjne (tzw. przypadki kortykosteroidooporne), czyli takie przypadki, u których w ciągu 3 miesięcy leczenia pełną dawką prednizonu i azatiopryny nie uzyskuje się kontroli zmian skórnych.</p> <p><b>Rytuksymab</b> jest lekiem pierwszego rzutu w pęcherzycy paraneoplastycznej.</p> <p><b>Rytuksymab</b> podaje się w dawce 1000 mg co 2 tyg. lub 4 x 375 mg /m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 4 kolejne tyg. Podawanie rytuksymabu powinno być skojarzone ze zmniejszeniem dawek glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych. Terapia rytuksymabem może być skojarzona z krótkotrwałym (do 4 mies.) podawaniem prednizonu i długotrwałym (<math>&gt;12</math> mies.) stosowaniem leków immunosupresyjnych. W przypadku nawrotu choroby należy rozważyć podanie pojedynczej dawki 500 mg, ale nie wcześniej niż po upływie 6 miesięcy od ostatniego podania.</p>
Europa	<p><b>EADV/EDF 2015</b></p> <p><b>European Academy of Dermatology and Venerology/ European Dermatology Forum</b></p>	<p><u>I linia leczenia:</u></p> <p>Prednizon/prednizolon w dawce początkowej 0,5-1,5 mg /kg /dzień, optymalna dawka nie jest ustalona. W przypadku nieosiągnięcia kontroli choroby w ciągu 2 tygodni zaleca się zwiększenie dawki do 2 mg /kg. Leczenie może być skojarzone z terapią immunosupresyjną na początku terapii, szczególnie w przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem pow. kłań spowodowanych długotrwałą terapią (<math>&gt; 4</math> mies.) lub dawki wyższej niż minimalna (<math>&gt;10</math> mg /dzień).</p> <p><u>II linia leczenia</u> (w przypadku oporności na leczenie lub przeciwskażeń do stosowania gl kokortykosteroidów):</p> <p>Azatiopryna – zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 50 mg /dzień dla sprawdzenia tolerancji leku, następnie zwiększenie dawki do pożądanej (zalecana to 1-3 mg /kg /dzień). Nawet jeśli nie występuje nietolerancja, terapii aztiopryną powinien towarzyszyć monitoring aktywności metylotransferazy tiopurynowej TPMT. Pacjenci z wysokim TPMT powinni być leczeni dawką do 2,5 mg /kg /dzień, pacjenci ze średnim/niskim TPMT powinni otrzymywać niższą dawkę 0,5-1,5 mg /kg /dzień, a osoby, u których brak aktywności tego enzymu nie powinni być leczeni azatiopryną.</p> <p>Mykofenolan mofetylu (2 g /dzień) lub kwas mykofenolowy (1440 mg /dobę). Zaleca się zwiększać dawkę o 1 kapsułkę (500 mg) tygodniowo do osiągnięcia dawki 2 g/dobę, by poprawić tolerancję leku.</p> <p><u>III linia leczenia</u> (w przypadku oporności na leczenia lub przeciwskażeń do leczenia immunosupresyjnego):</p> <p>Monoklonalne przeciwciała anty-CD20 (<b>rytuksymab</b>) w dawce 2 x 1g i.v. w dwóch dawkach podzielonych z zachowaniem 2 tyg. odstępu lub 4 x 375 mg/m<sup>2</sup> (1 dawka co tydzień przez 4 kolejne tyg.).</p> <p>IVIg w dawce 2g /kg /miesiąc. Przed leczeniem należy wykluczyć niedobór IgA. Podawane w skojarzeniu z rytuksymabem i cyklofosfamidem.</p> <p>Immunoadsorpcja – 2 cykle po 4 dni (2,5-krotna wiekość osocza/dobę), co 4 tyg. Podawane w skojarzeniu z rytuksymabem i cyklofosfamidem.</p> <p>Cyklofosfamid – 500 mg dożylnie lub 2 mg /kg /dobę.</p> <p>Dapson - 100 mg /dobę lub <math>\leq 1,5</math> mg /kg m.c. /dobę.</p> <p>Metotreksat – 10-20 mg /tydzień.</p>
Niemcy	<p><b>AWMF 2015</b></p> <p><b>Association of the Scientific Medical Societies in Germany</b></p>	<p>Rekomenduje się rozpoczęcie leczenia od podania systemowego gl kokortykosteroidów w dawce 1-1,5 mg/kg/dobę (prednizolon). Jeśli w ciągu 1-2 tyg. nie uzyskano kontroli można zwiększyć dawkę do 2 mg/kg/dobę. W przypadku uzyskania kontroli nad chorobą należy stopniowo zmniejszać dawkę gl kokortykosteroidów (o 25% co 7-14 dni).</p> <p>Zaleca się łączenie terapii glikokortykosteroidami z podawaniem leków immunosupresyjnych.</p> <p>Jeśli TPMT jest w normie: gl kokortykosteroidy (1-2 mg/kg/dobę) + azatiopryna (2-2,5 mg/kg/dobę). Poza tym zaleca się skojarzenie glikokortykosteroidów z mykofenolanem mofetylu (2 g/dzień) lub z kwas mykofenolowym (1440 mg /dobę).</p> <p>Jako terapie, która mogą być rekomendowane wskazuje się połączenie gl kokortykosteroidów stosowanych w połączeniu z cyklofosfamidem, metotreksatem</p>

		(10-25 mg raz w tygodniu u dorosłych) lub dapsonem. W przypadku oporności na leczenie (brak kontroli po 12 tyg. leczenia) rekomenduje się użycie <b>rytuksymabu</b> (w dawce 1000 mg co 2 tyg. lub 4 x 375 mg /m <sup>2</sup> raz w tygodniu przez 4 kolejne tyg.), IVIG (2 g/kg/cykl co 4-6 tyg.) lub immunoadsorcję.
<b>Wielka Brytania</b>	<b>BAD 2003</b> <b>British Association of Dermatologists</b> (aktualizacja wytycznych w toku)	<b>Wytyczne nie wymieniają rituksymabu.</b> Doustne kortykosteroidy są najlepszą terapią pęcherzycy. Pacjenci z postacią łagodną leczeni są prednizolonem w dawce 40-60 mg /dobę, a w przypadku ciężkiej postaci 60-100 mg/ dzień. Jeśli w ciągu 5-7 dni nie uzyska się odpowiedzi na leczenie, dawka powinna być zwiększana do uzyskania kontroli. Jeśli dobowo dawka przekracza 100 mg należy rozważyć podanie dożylnie. W przypadku osiągnięcia remisji dawka powinna być zmniejszana, zalecana jest 50% redukcja co 2 tyg. Dożylne kortykosteroidy podaje się w przypadku ciężkiej postaci lub braku odpowiedzi mimo wysokich dawek leków doustnych. Zazwyczaj podaje się metyloprednizolon 250-1000 mg przez 2-5 dni. <u>Leki wspomagające:</u> Azatiopryna jest ugruntowanym wyborem w leczeniu pęcherzycy. Standardowa dawka to 1-3 mg /kg ale rekomenduje się dobór dawki w zależności od poziomu TPMT. Nie zaleca się stosowania w przypadku bardzo niskiego poziomu TPMT, a u pacjentów z niskim TPMT powinno się podać obniżoną dawkę 0,5 mg /kg. Doustny cyklofosfamid uważa się jako alternatywę dla aztiopryny. Mykofenolan mofetylu (MMF) – dzienna dawka 2-2,5 g jest zazwyczaj podawana w dwóch oddzielnych dawkach z prednizolonem. Należy rozważyć podanie MMF w przypadku oporności na leczenie lub kiedy azatiopryna i cyklofosfamid nie mogą być zastosowane. Poza tym można rozważyć leczenie: metotreksatem, tetracykliną, dapsonem, IVIG. Wymiana osocza nie jest rekomendowana jako rutynowe leczenie w nowo zdiagnozowanych przypadkach, ale może być wzięta pod uwagę w ciężkiej postaci choroby w skojarzeniu z kortykosteroidami i immunosupresantami.
<b>Japonia</b>	<b>JDA 2014</b> <b>Japanese Dermatological Association</b>	<u>Leki pierwszego wyboru:</u> gl kortykosteroidy (zwykle prednizolon) w dawce początkowej 1 mg/kg/dobę [A] <sup>1</sup> . <u>Leczenie drugiego wyboru:</u> skojarzenie prednizolonu z : azatiopryną [B], cyklosporynami/cyklofosfamidem, MMF [C1]. Ponadto zaleca się podanie dapsonu, metyloprednizolonu, <b>rytuksymabu</b> (1 cykl 375 mg/m <sup>2</sup> /tydzień co 4 tyg.) [C1] oraz wysokie dawki IVIG (400 mg/kg/dobę) [B].
<b>Australia</b>	<b>ABDF 2014</b> <b>Australasian Blistering Diseases Foundation</b>	Lekami pierwszego rzutu są gl kortykosteroidy (1 mg/kg dobę). Ponadto stosuje się leki wspomagające: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, IVIG, <b>rytuksymab</b> , cyklofosfamid, metotreksat, cyklosporyna. Klinicyści stosują aztioprynę i mykofenolan mofetylu w I linii leczenia. <b>Rytuksymab</b> jest skuteczny w postaci opornej na leczenie oraz stosowany u osób, u których przy zmniejszaniu dawki leków dochodzi do nawrotu choroby i w przypadku braku kontroli mimo stosowania leczenia skojarzonego. Zalecana dawka to 4 x 375 mg/m <sup>2</sup> (1 dawka co tydzień przez 4 kolejne tyg.).

i.v. – dożylnie; m.c. – masa ciała; IVIG – dożylne immunoglobuliny; TPMT – aktywność enzymu metylotransferazy tiopurynowej; MMF - mykofenolan mofetylu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w pęcherzycy – **pięć z nich rekomenduje stosowanie rituksymabu**. Należy mieć na uwadze fakt, iż rekomendacje brytyjskie BAD pochodzą z 2003 r., a prace nad ich aktualizacją wciąż trwają. Według europejskich oraz japońskich wytycznych (EADV/EDF, AWMF, JDA), rituksymab powinien być stosowany w terapii pęcherzycy odpornej na leczenie lub w przypadku występowania przeciwwskazań do leczenia immunosupresyjnego. Zalecana dawka jest zgodna z zaproponowaną w programie lekowym.

Na temat stosowaniu rituksymabu najszerzej odnoszą się wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Wskazują one, że rituksymab jako lek II rzutu należy stosować u pacjentów, u których nie można odstawić leczenia z powodu nawrotów, a dawka prednizonu kontrolująca chorobę (w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym) przekracza 10 mg /dobę. W proponowanym programie dawka ta jest wyższa i wynosi  $\geq 20$  mg/dobę.

<sup>1</sup> Stopnie rekomendacji: A – silnie rekomendowane; B – rekomendowane; C1 – może być zastosowane; C2 – ograniczona ilość dowodów, obecnie nie rekomendowane.

Ponadto, należy rozważyć zastosowanie rytuksymabu w pęcherzycy odpornej na leczenie immunosupresyjne (jeśli w ciągu 3 miesięcy leczenia pełną dawką prednizonu i azatiopryny nie uzyskuje się kontroli zmian skórnych). Według polskich wytycznych rytuksymab jest także lekiem I rzutu w postaci paraneoplastycznej. PTD zaleca, by terapii rytuksymabem towarzyszyło zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych. Można również rozważyć skojarzenie podawania rytuksymabu z krótkotrwałym (do 4 mies.) podawaniem prednizonu i długotrwałym (>12 mies.) stosowaniem leków immunosupresyjnych. W przypadku nawrotu choroby należy rozważyć podanie pojedynczej dawki 500 mg, ale zaznacza się, że może to nastąpić nie wcześniej niż po upływie 6 mies. od ostatniego podania.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, stosowanie rytuksymabu w pęcherzycy jest:

- **rekomendowane** w terapii ciężkiej postaci pęcherzycy odpornej na immunosupresję;
- **zasadne** w leczeniu pacjentów, u których dochodzi do nawrotów choroby mimo stosowania prednizonu (w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym) w dawce > 10 mg/dobę wg wytycznych PTD (wg proponowanego programu lekowego dawka ta wynosi  $\geq 20$  mg/dobę);
- **zalecane do rozważenia** w postaci odpornej na terapię immunosupresyjną, jeśli nie uzyskano kontroli na chorobą mimo leczenia pełną dawką prednizonu i azatiopryną (przez 3 mies.);
- **rekomendowane** w pęcherzycy paraneoplastycznej.

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania MabThera (rytuksymab), we wskazaniu: leczenie rytuksymabem w ciężkiej pęcherzycy odpornej na immunosupresję, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> (NICE)
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (SMC)
- Walia – <http://www.awmsg.org/> (AWMSG)
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/> (NCPE)
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> (CADTH) oraz <http://www.pcodr.ca> (PCODR)
- Francja – <http://www.has-sante.fr/> (HAS)
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/> (ZiN)
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> (G-BA) oraz <https://www.iqwig.de/> (IQWiG)
- Australia – <http://www.health.gov.au> (PBAC)
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz> (PTAC).

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.02.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *rituximab/MabThera* a także *pemphigus*. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych.

Na stronie PHARMAC odnaleziono informację, że decyzją Named Patient Pharmaceutical Assessment (NPPA) zastosowanie rytuksymabu u indywidualnych pacjentów z pęcherzycą zwykłą (łac. pemphigus vulgaris) zostało rozpatrzone pozytywnie/otrzymało pozytywną opinię. NPPA rozpatruje indywidualne finansowanie produktów leczniczych dla osób w wyjątkowych sytuacjach klinicznych.

Źródło: <https://www.pharmac.govt.nz/tools-resources/forms/exceptional-circumstances/nppa-decisions/> (dostęp w dniu 22.02.2017 r.)



## 5. Wskazanie dowodów naukowych

### 5.1. Analiza kliniczna

#### 5.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania rytuksymabu w pęcherzycy, w dniu 22.02.2017 przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie następujących baz informacji medycznej:

- MEDLINE przez platformę PubMed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1);
- Embase przez Ovid (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1);
- The Cochrane Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 9.1).

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

Tabela 9. Kryteria selekcji badań wtórnych i pierwotnych do przeglądu systematycznego

<b>Populacja</b>	Chorzy na pęcherzycę
<b>Interwencja</b>	Rytuksymab W przypadku braku publikacji odnoszących się bezpośrednio do analizowanej substancji czynnej, włączano publikacje odnoszące się do grupy leków stosowanych w analizowanym wskazaniu
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono
<b>Punkty końcowe</b>	Nie ograniczono
<b>Typ publikacji</b>	Przegląd systematyczny z lub bez metaanalizy; badania kliniczne (w przypadku braku przeglądów systematycznych)
<b>Kryteria wykluczenia</b>	Publikacje dostępne w formie abstraktu konferencyjnego, wytyczne kliniczne i refundacyjne (wykonano niezależny przegląd rekomendacji), publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

**Ograniczenia przeglądu:** ze względu na liczbę odnalezionych publikacji oraz dostępność przeglądów systematycznych z / bez metaanalizy, w wyszukiwaniu ograniczono się jedynie do publikacji o tej metodyce, jako do dowodów o najwyższej wiarygodności, zgodnie z EBM. W przeglądzie odnalezionych tytułów uwzględniono jedynie te prace, które były dostępne w postaci pełnych tekstów.

Spośród 47 rekordów po weryfikacji tytułów i abstraktów oraz usunięciu duplikatów do analizy pełnych tekstów włączono 7 publikacji (4 badania wtórne oraz 3 badania pierwotne). Po przejrzaniu pełnych tekstów do analizy ostatecznie włączono: 4 badania wtórne: **Cholera 2016, Wang 2015, McMillan 2015, Atzmony 2014**).

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji informacji został zamieszczony w rozdz. 9.2. „Diagram PRISMA”. Przyczyny wykluczenia badań z opracowania znajdują się w rozdz. 9.3. „Publikacje wykluczone z wyszukiwania na podstawie pełnych tekstów”.

#### 5.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Tabela 10. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do analizy głównej

Cel	Metodyka	Wyniki	Wnioski
<b>Cholera 2016</b>			
Ocena skuteczności leczenia pacjentów z pęcherzycą zwykłą (łac. pemphigus vulgaris, PV).	Przegląd systematyczny podsumowujący wyniki wszystkich odnalezionych badań, w tym badań obserwacyjnych i opisów przypadków dotyczących metod leczenia w pęcherzycy. Przeszukano elektroniczne bazy danych w tym: PubMed, Cochrane i Google Scholar do maja 2015 r. Uwzględniono publikacje w języku angielskim. Zidentyfikowano 89 publikacji, w tym 21 opisów przypadków, 47 opisów serii przypadków, 8 RCT oraz 13 badań obserwacyjnych. Ogółem 19 serii	Pierwszą poprawę zmian skórnych obserwowano od 2 tygodni do 8 miesięcy po pierwszym wlewie rytuksymabu. Czas do całkowitej remisji w trakcie terapii został raportowany w 32 publikacjach u 184 pacjentów i wahał się od 1 do 36 miesięcy. Czas do całkowitej remisji po zakończeniu terapii odnotowano w 22 publikacjach u 229 pacjentów i wahał się od 2 do 59 miesięcy. Z 493 pacjentów pod koniec okresu follow-up 80 pacjentów osiągnęło remisję częściową, a czas do osiągnięcia remisji wahała się od 3 do 27 miesięcy; 184 pacjentów uzyskało całkowitą	Autorzy przeglądu podkreślają znaczenie wczesnego rozpoznania PV, wczesne rozpoczęcie leczenia i zastosowanie odpowiedniego schematu dawkowania sterydów z adiuwantami, aby umożliwić zmniejszenie podawanej dawki leku i czas leczenia kortykosteroidami. U większości pacjentów czas

Cel	Metodyka	Wyniki	Wnioski
	<p>przypadków zostało uwzględnionych, przy czym liczba serii przypadków w poszczególnych publikacjach wahała się od 3 do 84. Ponadto uwzględniono 24 doniesienia opisujące pojedyncze przypadki pacjentów, trzy otwarte badania pilotażowe (n = 5, n = 9, oraz n = 17), jedno randomizowane prospektywne badanie (n = 15), dwa retrospektywne badania (n = 25 i n = 19) i jedno badanie kliniczne II fazy (n = 40). Łącznie 493 pacjentów leczono rytuksymabem. Wiek pacjentów leczonych rytuksymabem dla PV w uwzględnionych publikacjach wyniósł od 15 do 86 lat. Czas od rozpoznania PV przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem wahał się od 1 miesiąca do 23 lat. Czas trwania obserwacji pacjentów po rozpoczęciu terapii rytuksymabem wynosił od 6 do 80 miesięcy.</p> <p>Pacjenci otrzymywali rytuksymab w dawce 375 mg / m<sup>2</sup> powierzchni ciała (BSA), raz w tygodniu przez 4 tygodnie lub dwie infuzje w dawce 1000 mg w odstępie 2 tygodni. Pacjenci byli uprzednio leczeni innymi lekami np.: prednizonem, mykofenolanem mofetylu lub azatiopryną, cyklosporyną czy immunoglobulinami IVIg.</p>	<p>remisję w trakcie terapii; 229 pacjentów uzyskano całkowitą remisję po zakończeniu terapii. Trzech pacjentów zmarło na skutek posocznicy. Nawroty obserwowano u dziewięciu pacjentów. Brak odpowiedzi na rytuksymab zaobserwowano u 11 pacjentów. Jednak po zastosowaniu immunoglobulin IVIg lub dodatkowych cykli rytuksymabem pacjenci wykazali odpowiedź na leczenie. Do najczęstszych działań niepożądanych raportowanych w trakcie leczenia należały: miejscowy ból, nudności, kaszel, dreszcze, sepsa, i obrzęk naczynioruchowy związany z wlewem.</p>	<p>trwania długoterminowego leczenia wynosił około 5-10 lat. Istnieją także podgrupy pacjentów wymagające krótszego czasu trwania terapii. Powszechnie stosowane wstępne schematy leczenia obejmują kortykosteroidy w połączeniu z mykofenolanem mofetylu lub azatiopryną. U pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na powyższe schematy leczenia uzasadnione jest zastosowanie immunoglobulin IVIg lub rytuksymabu. W badaniach, w których u pacjentów zastosowano leczenie rytuksymabem raportowano osiągnięcie remisji w krótszym przedziale czasu (w zakresie od 2 miesięcy do 5 lat), w porównaniu do innych schematów leków. Uzyskane wyniki sugerują, że o ile początkowe działania niepożądane mogą być znaczące, krótszy całkowity czas trwania leczenia może być możliwy przy zastosowaniu rytuksymabu. Ponieważ rytuksymab jest relatywnie nowym lekiem, po raz pierwszy wprowadzony został w 1997 roku, długoterminowe efekty uboczne nie są jeszcze dobrze scharakteryzowane.</p>

## Wang 2015

<p>Zbadanie różnicy w skuteczności leczenia pęcherzycy pomiędzy różnym schematem dawkowania rytuksymabu (tzw. wysoka dawka vs. niska dawka)</p>	<p>Przeszukano bazy PubMed, MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Controlled Trials Register i Health Technology Assessment Databases). Wyszukiwanie przeprowadzono 31.10.2014 r. z zastosowaniem słów kluczowych „pemphigus foliaceus”, „pemphigus vulgaris” i „pemphigus” w połączeniu z „rituximab”. Do przeglądu włączono tylko badania kliniczne z udziałem ludzi opublikowane w języku angielskim. Przeszukania literatury przeprowadziło niezależnie dwóch autorów - niezgodności rozwiązywano na drodze konsensusu.</p> <p>Selekcji dokonywano z uwzględnieniem następujących kryteriów włączenia: badania RCT porównawcze i opisy serii przypadków obejmujące ≥ 5 pacjentów z pęcherzycą zwykłą (pemphigus vulgaris - PV) lub liściastą, łojotokową i rumieniową (pemphigus foliaceus - PF), którzy byli leczeni rytuksymabem (RTX). Nie włączono badań dotyczących osób &lt; 18 roku życia oraz osób stosujących bardzo wysokie dawki RTX (wlewy ≥ 6 x 375 mg/m<sup>2</sup> raz w tyg.). W przypadku, gdy badanie obejmowało pacjentów z wieloma typami choroby, uwzględniono jedynie te informacje, które dotyczyły pacjentów z PF i PV. Skupiono się przede wszystkim na danych dotyczących budowy badania, wielkości próby, czasu trwania badania, schematu leczenia oraz terapii</p>	<p>Analiza obejmuje 578 pacjentów z pęcherzycą (82 PF i 496 z PV) z 30 badań. 76% pacjentów osiągnęło całkowitą remisję po 1 cyklu leczenia RTX. Średni czas do uzyskania kontroli nad chorobą wyniósł mniej niż miesiąc. Średni czas do uzyskania remisji wynosił 5,8 miesiąca, a czas trwania remisji 14,5 miesiąca. Odsetek pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby wyniósł 40%. W grupie stosującej wysoką dawkę odnotowano IS zależność między dawką a czasem trwania CR ( wysoka dawka vs. niska dawka, współczynnik β: 2,57; 95% CI: 1,19-4,95), co oznacza że stosowanie wyższej dawki RTX może prowadzić do dłuższej remisji choroby. Wykazano również, iż przyjmowanie wyższej dawki RTX ma związek z szybszym uzyskaniem kontroli nad chorobą. Ponadto, nie wykazano IS różnic we wskaźnikach dotyczących całkowitej remisji i nawrotu choroby między obiema analizowanymi grupami.</p>	<p>Rytuksymab jest skuteczny i dobrze tolerowany w leczeniu pęcherzycy. Stosowanie wysokiej dawki RTX (≥2000 mg) wiąże się z dłuższym trwaniem całkowitej remisji choroby w porównaniu z niższą dawką (&lt;1500 mg). Nie wykazano IS różnic między badanymi grupami w aspekcie czasu do osiągnięcia całkowitej remisji oraz wskaźnika całkowitej remisji i nawrotu choroby. Skojarzenie RTX z immunoadsorcją może prowadzić do szybszego osiągnięcia kontroli nad chorobą. Autorzy podkreślają jednak, że wybór schematu leczenia i dawkowania powinien być dostosowany indywidualnie i zależeć m.in. od ciężkości choroby czy występowania chorób współistniejących.</p>
---	---	---	---

Cel	Metodyka	Wyniki	Wnioski
	<p>towarzyszącej. Następnie przydzielono pacjentów do dwóch grup w zależności od wielkości otrzymywanej dawki RTX/cykl terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa przyjmująca wysoką dawkę RTX – 3 do 5 x 375 mg/m<sup>2</sup> raz w tyg. i 4 x 500 mg raz w tyg.;</li> <li>• Grupa przyjmująca niską dawkę RTX – 2 x 375 mg/m<sup>2</sup> raz w tyg. i 2 x 500 mg (w odstępie 15 dni).</li> </ul> <p>Pacjenci otrzymujący terapię RTX skojarzoną z immunoadsorcją (IA) zostali przypisani do oddzielnej grupy.</p> <p>W wynikach brano pod uwagę wskaźnik całkowitej remisji po pierwszym cyklu leczenia RTX (ang. complete remission CR), czas do osiągnięcia kontroli nad chorobą (ang. time to disease control TDC), czas do uzyskania CR w/poza terapią RTX (TCRon, TCRoff), czas trwania CR oraz wskaźnik nawrotu choroby.</p>		
<b>McMillan 2015</b>			
<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa interwencji stosowanych miejscowo i ogólnoustrojowo w pęcherzicy zwykłej obejmującej błonę śluzową jamy ustnej z lub bez zmian skórnych.</p>	<p>Przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych RCT, badań klinicznych kontrolowanych (clinical controlled trials - CCT) oraz badań obserwacyjnych (badania kohortowe, opisy serii przypadków, opisy przypadków) opublikowanych od 2003 do 2013 roku, w których diagnoza została potwierdzona za pomocą oceny objawów klinicznych, metod immunofluorescencyjnych oraz kryteriów histopatologicznych.</p> <p>Uwzględnionymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były remisja choroby oraz śmiertelność.</p> <p>Badania dotyczące wyłącznie leków stosowanych miejscowo zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p>Do przeglądu zostały włączone badania opisujące pacjentów z pęcherzycą polekową, pediatrycznych oraz przypadki pęcherzicy wśród kobiet w ciąży.</p> <p>Natomiast z przeglądu zostały wykluczone badania dotyczące pacjentów z pęcherzycą paraneoplastyczną, pęcherzycą liściastą, pęcherzycą bującą, PAMS oraz z innymi współistniejącymi chorobami autoimmunologicznymi lub chorobami złośliwymi.</p> <p>W ramach przeglądu przeszukano następujące bazy danych medycznych: Evidence-Based Medicine Reviews (EBMR) - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (OVID), Cochrane Database of Systematic Reviews and Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), MEDLINE (OVID), EMBASE (OVID).</p> <p>Z przeglądu zostały wykluczone badania, które nie posiadały wersji w języku angielskim.</p>	<p>Do przeglądu włączono 14 badań RCT i CCT oraz 110 badań obserwacyjnych. Włączone badania RCT/CCT charakteryzowały się dużą heterogenicznością pod względem ocenianych parametrów i wysokim ryzykiem błędu systematycznego.</p> <p>W 96,8% (120) badań włączonych do przeglądu opisano stosowanie doustnych kortykosteroidów.</p> <p>Dwa badania RCT oraz dwa opisy serii przypadków nie opisywały stosowania doustnych kortykosteroidów.</p> <p>Azatiopryna oraz mykofenolan mofetylu były najczęściej cytowanymi terapiami.</p> <p>Autorzy przeglądu zwracają uwagę na rosnącą liczbą badań opisujących stosowanie leków biologicznych (rytuksymabu oraz immunoglobulin).</p> <p>Do przeglądu włączono 30 publikacji, które dotyczyły rytuksymabu (25 opisów serii przypadków oraz 5 opisów przypadków). Natomiast rytuksymab był ocenianą interwencją w 13 badaniach obserwacyjnych. Populacje chorych w badaniach liczyły od 2 do 33 pacjentów. Rytuksymab był stosowany w różnych dawkach oraz w mono- i politerapii.</p>	<p>Autorzy wskazują, iż w praktyce stosowany jest szeroki zakres terapii. Również zaznaczono brak badań o dostatecznej jakości, które pozwoliłyby wybrać najbardziej optymalną opcję terapeutyczną stosowaną w pęcherzicy zwykłej. Badacze wskazują na potrzebę przeprowadzenia badań o wyższej jakości, aby móc zweryfikować obecne wytyczne praktyki klinicznej oraz ocenić nowe terapie.</p> <p>Autorzy przeglądu sugerują, iż do czasu publikacji lepszej jakości danych, można skorzystać ze zmodyfikowanych wytycznych Hertl 2014. W wytycznych tych rytuksymab należy podać pacjentowi dwukrotnie w dawce 1 g dożylnie z zachowaniem dwutygodniowego odstępu lub co tydzień przez 4 tygodnie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup>. Po 6 miesiącach lub po nawrocie choroby należy podać jednorazowo 500 mg leku.</p> <p>Rytuksymab stosuje się jako trzecią linię leczenia po niepowodzeniu leczenia glikokortykosteroidami oraz lekami immunosupresyjnymi.</p>
<b>Atzmony 2014</b>			
<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa opcji terapeutycznych w leczeniu pęcherzicy.</p>	<p>Przegląd systematyczny dostępnych RCT w bazach Cochrane Central Register of Controlled Trials (do maj 2014), PubMed i LILACS (do lipiec 2014) oraz ClinicalTrials.gov.</p> <p>Do przeglądu ostatecznie włączono 20 badań (n= 826). W większości były to badania bez zaślepienia. Spośród badań włączonych do przeglądu, jedno dotyczyło zastosowanie rytuksymabu [Kanwar 2014].</p>	<p>Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy dla pierwszorzędowych punktów końcowych w obu analizowanych grupach. W 40 tygodniu badania spadek nasilenia objawów choroby w skali Ikeda był istotnie większy w grupie przyjmującej rytuksymab w dawce 2 x 1000 mg w porównaniu do grupy 2 x 500 mg (p = 0,049). Pacjenci w grupie 2 x 500 mg otrzymywali znacznie wyższą skumulowaną dawkę azatiopryny (P = 0,018). Test ELISA wskazał na istotny statystycznie spadek</p>	<p>Zarówno kliniczne jak i immunologiczne parametry analizowane w ramach badania wskazują na lepsze wyniki zdrowotne u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę rytuksymabu (2 x 1000 mg).</p> <p>Rytuksymab wprowadzono jako obiecujący lek w</p>

Cel	Metodyka	Wyniki	Wnioski																																																										
	<p>Celem badania Kanwar 2014 było porównanie efektywności (klinicznej i immunologicznej) wysokich (2 x 1000 mg) i niskich (2 x 500 mg) dawek rytuksymabu u 22 pacjentów w wieku 33 lat (średnia) z pęcherzycą (w tym 7 pacjentów z pęcherzycą zwykłą, 4 z pęcherzycą liściastą). Pod względem metodologicznym jest to badanie randomizowane z zaślepieniem, w którym udział wzięło 22 pacjentów z pęcherzycą. Pacjenci otrzymywali dwie dawki rytuksymabu (dzień 0 i dzień 15) po 1000 mg lub 500 mg i byli obserwowani przez 48 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym było porównanie skuteczności klinicznej dwóch dawek rytuksymabu: 2 x 1000 mg i 2 x 500 mg w ramach wczesnej (czas do uzyskania stabilizacji choroby, czas do zakończenia fazy konsolidacji) i późnej (PR-częściowa remisja i CR – całkowita remisja) oceny klinicznej. Drugorzędowymi punktami końcowymi były częstość nawrotów, łączna skumulowana dawka podanych kortykosteroidów oraz zmiany w markerach immunologicznych.</p>	<p>przeciwciał przeciwko Dsg 1 i Dsg 3 w grupie 2 x 1000 mg. Ponowne zasiedlenie limfocytów B nastąpiło wcześniej w grupie przyjmującej rytuksymab w dawce 2 x 1000 mg (w 8 tygodniu).</p> <p>Ocena bezpieczeństwa: łagodne działania niepożądane, takie jak: łagodne reakcje na wlew, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka, rozstępy i erupcje trądzikopodobne obserwowano w obydwu grupach. Średnia liczba drobnych działań niepożądanych wyniosła 1,36 w grupie A oraz 1,45 w grupie B. Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych w obydwu grupach.</p> <p><b>Tab. 7a. Kliniczna i immunologiczna odpowiedź na rytuksymab u pacjentów z pęcherzycą</b></p> <table border="1" data-bbox="756 551 1238 1473"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkty końcowe</th> <th>Grupa A</th> <th>Grupa B</th> <th rowspan="2">p</th> </tr> <tr> <th>(2 x 1000 mg)</th> <th>(2 x 500 mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>I-rzędowe punkty końcowe</b></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Wczesne (tyg.)</td> </tr> <tr> <td>TDC</td> <td>7,09 ± 3,50</td> <td>7,36 ± 4,48</td> <td>0,49</td> </tr> <tr> <td>ECP</td> <td>9,09 ± 3,62</td> <td>9,82 ± 5,55</td> <td>0,14</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Późne (tyg.)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>14,55 ± 5,73</td> <td>12,00 ± 6,20</td> <td>0,67</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>25,20 ± 9,62</td> <td>18,18 ± 11,37</td> <td>0,82</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Nawrót (l. pacjentów)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>4</td> <td>7</td> <td>0,20</td> </tr> <tr> <td>Czas do nawrotu (tyg.)</td> <td>36,00 ± 13,86</td> <td>32,00 ± 11,10</td> <td>0,29</td> </tr> <tr> <td>Średnia dawka GKS (mg)</td> <td>2432,73 ± 815,85</td> <td>3006,50 ± 1841,38</td> <td>0,38</td> </tr> <tr> <td>Średnia dawka azatiopryny (mg)</td> <td>3150,00 ± 212,13</td> <td>18 300,00 ± 848,08</td> <td><b>&lt;0,01</b></td> </tr> <tr> <td>Działania niepożądane (średnia)</td> <td>1,36</td> <td>1,45</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>TDC – czas do uzyskania stabilizacji choroby (ang. time to disease control); ECP – czas do zakończenia fazy konsolidacji (ang. end of consolidation phase); PR – częściowa remisja (ang. partial remission); CR – całkowita remisja (ang. complete remission)</p>	Punkty końcowe	Grupa A	Grupa B	p	(2 x 1000 mg)	(2 x 500 mg)	<b>I-rzędowe punkty końcowe</b>				Wczesne (tyg.)				TDC	7,09 ± 3,50	7,36 ± 4,48	0,49	ECP	9,09 ± 3,62	9,82 ± 5,55	0,14	Późne (tyg.)				PR	14,55 ± 5,73	12,00 ± 6,20	0,67	CR	25,20 ± 9,62	18,18 ± 11,37	0,82	Nawrót (l. pacjentów)					4	7	0,20	Czas do nawrotu (tyg.)	36,00 ± 13,86	32,00 ± 11,10	0,29	Średnia dawka GKS (mg)	2432,73 ± 815,85	3006,50 ± 1841,38	0,38	Średnia dawka azatiopryny (mg)	3150,00 ± 212,13	18 300,00 ± 848,08	<b>&lt;0,01</b>	Działania niepożądane (średnia)	1,36	1,45	-	<p>leczeniu pęcherzycy w 2002 roku. Od tego czasu kilka retrospektywnych badań wykazało wysoki wskaźnik remisji wynoszący do 91%. Ponieważ ograniczono przegląd do RCT, przeanalizowano tylko jedno badanie dla rytuksymabu, w którym CR osiągnięto u 95,2% pacjentów.</p>
Punkty końcowe	Grupa A	Grupa B		p																																																									
	(2 x 1000 mg)	(2 x 500 mg)																																																											
<b>I-rzędowe punkty końcowe</b>																																																													
Wczesne (tyg.)																																																													
TDC	7,09 ± 3,50	7,36 ± 4,48	0,49																																																										
ECP	9,09 ± 3,62	9,82 ± 5,55	0,14																																																										
Późne (tyg.)																																																													
PR	14,55 ± 5,73	12,00 ± 6,20	0,67																																																										
CR	25,20 ± 9,62	18,18 ± 11,37	0,82																																																										
Nawrót (l. pacjentów)																																																													
	4	7	0,20																																																										
Czas do nawrotu (tyg.)	36,00 ± 13,86	32,00 ± 11,10	0,29																																																										
Średnia dawka GKS (mg)	2432,73 ± 815,85	3006,50 ± 1841,38	0,38																																																										
Średnia dawka azatiopryny (mg)	3150,00 ± 212,13	18 300,00 ± 848,08	<b>&lt;0,01</b>																																																										
Działania niepożądane (średnia)	1,36	1,45	-																																																										

### 5.1.3.Przegląd rejestru badań klinicznych

Na potrzeby identyfikacji dodatkowych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego MabThera (Rituximabum) w ocenianym wskazaniu w dniu 28.02.2017 r. przeprowadzono przegląd następujących rejestrów badań klinicznych:

- ClinicalTrials.gov,
- EU Clinical Trial Register (EU CTR),
- International Clinical Trials Registry Platform (WHO).

Prowadząc wyszukiwanie korzystano z następujących słów kluczowych: *Rituximab* oraz *Pemphigus*.

W ww. bazach nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu u pacjentów z pęcherzycą, których wyniki zostały opublikowane.

#### 5.1.4. Dodatkowe informacje

##### **Fernandez-Martinez 2015 – abstrakt konferencyjny**

Rodzaj badania: przegląd systematyczny

Cel: ocena skuteczności małych dawek rytuksymabu we wskazaniach off-label.

Metodologia: przeprowadzono wyszukiwanie bazy PubMed w okresie od stycznia 1999 do grudnia 2014 roku, w celu zidentyfikowania badań oceniających skuteczność stosowania niskich dawek rytuksymabu we wskazaniach off-label.

Wyniki: zidentyfikowano 245 publikacje, 51 (n = 1049) spełniało kryteria kwalifikacyjne (4 badania kliniczne, 10 badań prospektywnych, 9 retrospektywnych, 15 serii przypadków i 13 opisów przypadków). Terapia off-label rytuksymabem została wykorzystana w 30 chorobach takich jak: przeszczep nerki (KT) n = 646), małopłytkowość PTI (n = 146), pęcherzyca PMP n = 45) oraz autoimmunologiczna anemia hemolityczna AIHA (n = 43). Najczęściej stosowane były dawki 500mg dwa razy podane 1-2 tygodniowo w przypadku chorób narządu ruchu, układu nerwowego oraz chorób skóry, 100 mg raz w tygodniu przez 4 tygodnie, w chorobach hematologicznych, pojedyncza dawka rytuksymabu 200 mg (zakres 35-500mg) w przeszczepach nerek. Ogólna odpowiedź (OR) obserwowana była u 80,5% pacjentów z 67,9% którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź (CR). W przypadku PMP OR i CR została osiągnięta u 100% i 66,6% pacjentów odpowiednio, u pacjentów z AIHA u 97,7% i 65,1%, u pacjentów z KT 82,2% i 81,3% oraz u pacjentów z PTI u 70,5% i 50% odpowiednio. Częstość nawrotów i okres follow-up -mediana w miesiącach (zakres) – wynosiły dla AIHA [38%, 11,5 (10-36)], PMP [33%, 17 (9-38)] i PTI [30,9%, 14 (3-49)].

Wnioski: Niskie dawki rytuksymabu mogą być skuteczne w leczeniu chorób we wskazaniach off-label, chociaż niezbędne są dalsze badania kliniczne, aby odpowiednio ocenić jego skuteczność.

##### **Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL MabThera**

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML).
- Raportowano bardzo rzadkie przypadki PML zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani, w celu obserwacji nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na PML.
- W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie leku MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania. Należy rozważyć konsultację neurologiczną w warunkach klinicznych.
- Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów, które mogą być niezauważone przez pacjenta. Pacjentowi doradza się poinformowanie swoich partnerów/opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sobie nie uświadamia.
- Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń oraz mikroskopowym zapaleniem naczyń powinni dostawać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.
- Stosowanie produktu MabThera nie jest zalecane u pacjentów nieleczonych uprzednio metotreksatem, ze względu na brak korzystnego stosunku ryzyka i korzyści takiego postępowania.
- Pacjenci z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową
- Stosowanie produktu MabThera może wiązać się z występowaniem reakcji związanych z wlewem, które mogą wynikać z uwalniania cytokin i/lub innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości.
- Po wprowadzeniu do obrotu produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu dożylnego produktu. Należały do nich zdarzenia płucne, w niektórych przypadkach szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka i inne.

Działania niepożądane

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji.

Ponadto, do najczęściej zgłaszanych/obserwowanych działań niepożądanych należą infekcje, głównie bakteryjne i wirusowe.

Tabela 11. Działania niepożądane rytuksymabu wg ChPL MabThera

Klasyfikacja działań niepożądanych wg częstości ich występowania	Działania niepożądane	
	Pacjenci z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową	Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów
Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Zakażenia: bakteryjne, wirusowe; Zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia, leukopenia; Zaburzenia układu immunologicznego: działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyńioruchowy; Zaburzenia żołądka i jelit: nudności; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, wysypka; Zaburzenia ogólne: gorączka, dreszcze, osłabienie	Zakażenia: górnych dróg oddechowych, układu moczowego; Reakcje związane z wlewem dożylnym: nadciśnienie tętnicze, mdłości, gorączka, mdłości, świąd, obrzęki obwodowe); Bóle głowy
Często ( $\geq 1/100$ do $1/10$ )	Zakażenia: posocznica, półpasiec, zapalenie płuc, infekcje z gorączką; Zaburzenia krwi: niedokrwistość; Zaburzenia metabolizmu: hiperglikemia, obrzęk obwodowy; Zaburzenia słuchu, szumy uszne; Zaburzenia sercowe, nadciśnienie; Choroby układu oddechowego, duszność; Wymioty, biegunka, ból brzucha; Bóle mięśniowe, stawów, złe samopoczucie.	Zakażenia: zapalenie oskrzeli, zatok, nieżyt żołądkowo-jelitowy, grzybica stóp; Zaburzenia krwi: neutropenia; Zaburzenia metabolizmu: hipercholesterolemia; Zaburzenia skóry: łysienie; Zaburzenia psychiczne: depresja, lęk; Zaburzenia żołądka i jelit: niestrawność, biegunka, ból; Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: bóle stawów, mięśniowo-kostne.
Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )	Zaburzenia krzepnięcia, niewydolność lewokomorowa, astma.	Reakcje związane z wlewem dożylnym: obrzęk uogólniony, skurcz oskrzeli.
Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ )	Anafilaksja, ciężkie zaburzenia sercowe, śródmiąższowe zapalenie płuc.	Późna neutropenia, dusznica bolesna, migotanie przedsionków.

#### Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono standardowych testów w celu badania właściwości mutagennych. Nie przeprowadzono długoterminowych badań mających na celu ustalenie działania rakotwórczego rytuksymabu. Nie przeprowadzono specyficznych badań w celu określenia wpływu na płodność.

## 5.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania

### Dodatkowe dane o bezpieczeństwie produktu MabThera (rytuksymab)

W dniu 28.02.2017 r. przeprowadzono wyszukiwanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego MabThera na stronach internetowych URPL, EMA, FDA.

#### URPL

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania odnaleziono 2 komunikaty skierowane do osób wykonujących zawody medyczne wydane przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.:

- Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera (rytuksymab) z dnia 08 listopada 2013 roku;
- Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) a toksyczną nekrolizą naskórka i zespołem Stevensa-Johnsona z dnia 12 kwietnia 2013 roku.

[http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/bezpieczenstwo/MabThera\\_DHPC\\_HBV.pdf](http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/bezpieczenstwo/MabThera_DHPC_HBV.pdf) data dostępu 28.02.2017

<http://www.leki-informacje.pl/content/stosowanie-produktu-leczniczego-mabthera-toksyczna-nekroliza-nask%C3%B3rka-i-zesp%C3%B3l%C5%82-stevensa> data dostępu 28.02.2017

Na stronie URPL odnaleziono dwa komunikaty (z 2 kwietnia 2007 r. oraz 7 listopada 2008 r) dotyczące przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów stosujących rytuksymab z powodu tocznia rumieniowatego układowego, zapalenia naczyń oraz innych chorób autoimmunologicznych. Producent leku informuje o przypadku wystąpienia PML, rzadkiej postępującej choroby demielinizacyjnej ośrodkowego układu nerwowego, prowadzącej na ogół do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności, u pacjenta

z zapaleniem naczyń. PML wystąpiła w trakcie przyjmowania rytuksymabu. Mimo że związek przyczynowy między stosowaniem rytuksymabem a PML nie został ustalony, lekarze prowadzący powinni rozważyć możliwość wystąpienia PML u wszystkich pacjentów zgłaszających się z niewystępującymi wcześniej nieprawidłowościami neurologicznymi.

#### FDA

Na stronie FDA odnaleziono komunikat z października 2012 r. dotyczący obserwowanych działań niepożądanych (hipogammaglobulinemii) w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z GPA i MPA. W dokumencie FDA z 2013 roku, zawierającym charakterystykę produktu Rituxan (rytuksymab), umieszczono ostrzeżenia dotyczące stosowania tego leku (tzw. „black box”), które dotyczą następujących obszarów:

- reakcje związane z infuzją leku prowadzące do zgonu, występujące w ciągu 24 godzin od momentu infuzji – około 80% tych zdarzeń zaobserwowano wraz z pierwszą infuzją. Należy obserwować chorego oraz przerwać stosowanie leku w przypadku wystąpienia zdarzenia o ciężkim nasileniu;
- reakcje śluzówkowo-skórne o ciężkim nasileniu, prowadzące w niektórych przypadkach do zgonu;
- ponowne uaktywnienie wirusowego zapalenia wątroby typu B – w niektórych przypadkach skutkujące piorunującym zapaleniem wątroby, niewydolnością wątroby lub prowadzące do zgonu;
- postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa prowadząca do zgonu.

Dodatkowo wymieniane są także:

- ciężkie, w tym śmiertelne, bakteryjne, grzybicze, nowe lub reaktywowane wirusowe infekcje, które mogą wystąpić podczas lub po zakończeniu terapii opartej na produkcie leczniczym Rituxan;
- konieczność przerywania infuzji w przypadku pojawienia się ciężkich lub zagrażających życiu arytmii serca wraz z zaleceniem, aby monitorować chorych w trakcie i bezpośrednio po podaniu infuzji, u których odnotowano istotne klinicznie arytmie lub u których w przeszłości wystąpiła arytmia albo angina;
- bezpieczeństwo immunizacji chorych żywymi wirusowymi szczepionkami po terapii produktem Rituxan, które nie zostało jeszcze zbadane – w związku z tym stosowanie tych szczepionek nie jest zalecane;
- u chorych z GPA lub MPA należy monitorować morfologię krwi i liczbę płytek krwi
- w 2 – 4 – miesięcznych odstępach podczas terapii produktem leczniczym Rituxan, ponieważ niedobory krwinek spowodowane stosowanym lekiem mogą trwać miesiącami po zakończeniu leczenia;
- brak danych nt. bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania leków immunosupresyjnych innych niż glikokortykosteroidy w terapii chorych z GPA lub MPA, u których wykazano zmniejszenie liczby obwodowych komórek B po terapii produktem Rituxan;
- ograniczona liczba danych nt. skuteczności i bezpieczeństwa kolejnych cykli leczenia produktem Rituxan u chorych z GPA lub MPA. Profil skuteczności i bezpieczeństwa ponownego leczenia tym lekiem nie został jeszcze ustalony.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/103705s5414lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103705s5414lbl.pdf) data dostępu 28.02.2017

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366406.htm> data dostępu 28.02.2017

#### ChPL MabThera 2014 (EMA)

Leczenie produktem MabThera wiąże się z występowaniem reakcji związanych z infuzją, które mogą się wiązać z uwalnianiem cytokin i/lub innych mediatorów chemicznych. Przed każdym wlewem należy więc zawsze podać w premedykacji lek przeciwbólowy lub przeciwgorączkowy oraz lek przeciwhistaminowy.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu nadwrażliwości, leki przeciwhistaminowe i glikokortykosteroidy powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej. Przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera u osób z chorobami serca w wywiadzie oraz u osób, u których wcześniej występowały działania niepożądane krążeniowo-płucne, należy uwzględnić wystąpienie powikłań krążeniowych. W trakcie infuzji może wystąpić niedociśnienie, należy więc rozważyć przerwanie stosowania leków obniżających ciśnienie na 12 godz. przed infuzją leku MabThera. Możliwe jest wystąpienie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, niewydolności serca i/lub zawału mięśnia sercowego. U chorych leczonych produktem MabThera występuje zwiększone ryzyko zakażeń, w tym także ciężkich. Leku nie należy podawać osobom z czynnymi ciężkimi zakażeniami lub ze znacznym obniżeniem odporności. Istnieje ryzyko reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (donoszono o przypadkach zakończonych zgonem). Chorzy z aktywnym zakażeniem HBV nie powinni być leczeni rytuksymabem. Po zastosowaniu

---

rytuksymabu zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000165/WC500150330.pdf\\_data\\_dostepu](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000165/WC500150330.pdf_data_dostepu)  
[28.02.2017](#)



## 6. Finansowanie ze środków publicznych

### 6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg i koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg i 500 mg finansowany jest w ramach 3 programów lekowych (leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym; leczenie chłoniaków złośliwych; leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)).

Ponadto rituksymab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji objęty jest refundacją w katalogu chemioterapii w ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 27 lutego 2017 r. we wskazaniach określonych załącznikiem C.51. do obwieszczenia, w ramach grupy limitowej 1035.0, Rituximabum.

Szczegółowe dane zebrano w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Wykaz obecnie refundowanych leków zawierających ocenianą substancję czynną: rituksymab na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r.**

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Limit [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>Leki dostępne w ramach programu lekowego</b>						
MabThera, rituximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. á 10 ml	2445,01	2567,26	2567,26	B.33 - leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym; B.12 - leczenie chłoniaków złośliwych; B.75 - leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)	bezpłatne	0 PLN
MabThera, rituximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. á 50 ml	6112,52	6418,15	6418,15		bezpłatne	0 PLN
MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol.po 11,7 ml	7824,02	8215,22	8215,22		bezpłatne	0 PLN
<b>Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>						
MabThera, rituximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. á 10 ml	2445,01	2567,26	2567,26	C81.0 choroba Hodgkina, przewaga limfocytów; C85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezłaziennych (wraz z podkodami rozpoznania: C85.0, C85.1, C85.7, C85.9); C88 złośliwe choroby immunoproliferacyjne (wraz z podkodami rozpoznania: C88.0, C88.1, C88.2, C88.3, C88.7, C88.9); C91 białaczka limfatyczna (wraz z podkodami rozpoznania: C91.0, C91.1, C91.2, C91.3, C91.4, C91.5, C91.7, C91.9)	bezpłatne	0 PLN
MabThera, rituximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. á 50 ml	6112,52	6418,15	6418,15		bezpłatne	0 PLN

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

## 6.2. Wydatki płatnika publicznego

Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Agencja pismem znak OT.434.9.2017.TT.2 z dnia 22.02.2017 r. wystąpiła z prośbą o dane do NFZ, dnia 1.03.2017 r., pismem znak DAIS.624.6.2017 2017.12329.ALA Agencja otrzymała odpowiedź. Jednocześnie NFZ wskazuje na brak możliwości oszacowania wydatków związanych z finansowaniem rytuksymabu u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 L10 (wraz z podkodami): „Departament Analiz i Strategii informuje równocześnie, że ze względu na fakt, iż dane o refundacji aptecznej nie zawierają informacji o rozpoznaniu, w którym są stosowane, nie jest możliwe wskazanie zarówno liczby pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne w w/w rozpoznaniu, jak również liczby opakowań leków oraz kwoty refundacji.”

Za bezpodstawne uznano również przedstawienie danych na podstawie publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia komunikatów o kwotach refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w poszczególnych latach (komunikaty DGL), ponieważ podane kwoty dotyczą wszystkich wskazań, zarówno rejestracyjnych, jak i pozarejestracyjnych, w których refundowane są oceniane leki.

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 345 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.), pismem z dnia 20 lutego 2017 r. znak PLA.4600.565.2016.JT Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków:

- MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. po 10 ml, kod EAN: 5909990418817
- MabThera (rituximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. po 50 ml, kod EAN: 5909990418824

we wskazaniu, w ramach programu lekowego „Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy odpornej na immunosupresję”, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Produkt MabThera (rituximabum), w ww. wskazaniu nie były przedmiotem oceny w Agencji.

W ramach niniejszego opracowania dokonano następujących czynności:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii medycznej;
- weryfikację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie dostępnych danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

#### Problem zdrowotny

Pęcherzyca (łac. Pemphigus) to choroba pęcherzowa skóry o podłożu autoimmunologicznym i przewlekłym przebiegu. Występuje w dwóch podstawowych odmianach: pęcherzyca zwykła i liściasta. Cechuje się występowaniem pęcherzy w obrębie naskórka (śródnaskórkowo) i błon śluzowych. Przyczyną powstawania zmian pęcherzowych jest występowanie w surowicy chorego autoprzeciwciał skierowanych przeciw własnym komórkom naskórka (keratynocytom) lub nabłonka. Są to tzw. przeciwciała pemphigus, które po związaniu się z powierzchnią keratynocytów powodują akantolizę, czyli utratę łączności pomiędzy poszczególnymi komórkami warstwy kolczystej naskórka i komórkami błony śluzowej. W wyniku tego powstają pęcherze.

Częstość występowania pęcherzycy zwykłej wynosi w Europie 1-5/ milion osób rocznie i jest wyższa wśród Żydów Aszkenazyjskich i mieszkańców basenu Morza Śródziemnego. Choroba jest równie częsta u kobiet i mężczyzn. Ujawnia się najczęściej między 30. a 60. rokiem życia. Rzadko występuje u dzieci, może dotyczyć też osób w wieku podeszłym.

Celami leczenia są zagojenie zmian na skórze i błonach śluzowych, zapobieganie nawrotom choroby, ograniczenie działań ubocznych długotrwałej immunosupresji i/lub glikokortykosteroidoterapii i w efekcie poprawa jakości życia pacjentów. Pacjenci z ciężką pęcherzycą błon śluzowych i skóry oraz pęcherzycą PNP/PAMS wymagają hospitalizacji. Z chwilą uzyskania konsolidacji zmian skórnych, co pozwala na obniżanie dawek leków pacjenci mogą być leczeni ambulatoryjnie, podobnie jak większość chorych z ograniczonymi i łagodnymi odmianami pęcherzycy. Leczenie powinno być prowadzone przez dermatologa doświadczonego w terapii pęcherzycy w ścisłej współpracy z ośrodkiem klinicznym, co zapewnia możliwość diagnostyki laboratoryjnej i monitoringu leczenia. W przypadku pęcherzycy występującej u dzieci terapię powinien prowadzić zespół specjalistów na czele z dermatologiem doświadczonym w leczeniu dzieci w ścisłej współpracy z ośrodkiem klinicznym oraz pediatrą.

#### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 6 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w pęcherzycy – pięć z nich rekomenduje stosowanie rytuksymabu. Należy mieć na uwadze fakt, iż rekomendacje brytyjskie BAD pochodzą z 2003 r. a prace nad ich aktualizacją wciąż trwają. Według europejskich oraz japońskich wytycznych (EADV/EDF, AWMF, JDA), rytuksymab powinien być stosowany w

terapii pęcherzycy odpornej na leczenie lub w przypadku występowania przeciwwskazań do leczenia immunosupresyjnego. Zalecana dawka jest zgodna z zaproponowaną w programie lekowym.

Na temat stosowaniu rytuksymabu najszerzej odnoszą się wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Wskazują one, że rytuksymab jako lek II rzutu należy stosować u pacjentów, u których nie można odstawić leczenia z powodu nawrotów, a dawka prednizonu kontrolująca chorobę (w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym) >10 mg /dobę. W proponowanym programie dawka ta jest wyższa (≥ 20 mg/dobę).

Ponadto, należy rozważyć zastosowanie rytuksymabu w pęcherzycy odpornej na leczenie immunosupresyjne (jeśli w ciągu 3 miesięcy leczenia pełną dawką prednizonu i azatiopryny nie uzyskuje się kontroli zmian skórnych). Według polskich wytycznych rytuksymab jest także lekiem I rzutu w postaci paraneoplastycznej. PTD zaleca, by terapii rytuksymabem towarzyszyło zmniejszenie dawek glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych. Można również rozważyć skojarzenie podawania rytuksymabu z krótkotrwałym (do 4 mies.) podawaniem prednizonu i długotrwałym (>12 mies.) stosowaniem leków immunosupresyjnych. W przypadku nawrotu choroby należy rozważyć podanie pojedynczej dawki 500 mg, ale zaznacza się, że może to nastąpić nie wcześniej niż po upływie 6 mies. od ostatniego podania.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, stosowanie rytuksymabu w pęcherzycy jest:

- rekomendowane w terapii ciężkiej postaci pęcherzycy odpornej na immunosupresję;
- zasadne w leczeniu pacjentów, u których dochodzi do nawrotów choroby mimo stosowania prednizonu (w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym) w dawce > 10 mg/dobę wg wytycznych PTD (wg proponowanego programu lekowego ≥ 20 mg/dobę);
- zalecane do rozważenia w postaci odpornej na terapię immunosupresyjną, jeśli nie uzyskano kontroli nad chorobą, mimo leczenia pełną dawką prednizonu i azatiopryną (przez 3 mies.);
- rekomendowane w pęcherzycy paraneoplastycznej.

### Wyniki analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono 4 badania wtórne (Cholera 2016, Wang 2015, McMillan 2015, Atzmony 2014). Badania te wskazują na skuteczność rytuksymabu w leczeniu pęcherzycy. Należy jednak podkreślić, iż tylko jedno z włączonych do analiz badań było randomizowanym badaniem klinicznym (Kanawar 2014 – oceniano w nim skuteczność i bezpieczeństwo różnych dawek rytuksymabu u pacjentów z pęcherzycą), pozostałe badania były badaniami jednoramiennymi lub obserwacyjnymi. Ze względu na niewielką ilość pacjentów cierpiących na pęcherzycę, włączone do analiz badania dotyczyły niewielkich populacji chorych.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji informacji został zamieszczony w rozdz. 9.2. „Diagram PRISMA”. Przyczyny wykluczenia badań z opracowania znajdują się w rozdz. 9.3. „Publikacje wykluczone z wyszukiwania na podstawie pełnych tekstów”.

Badanie Cholera 2016 oceniało skuteczność leczenia pacjentów z pęcherzycą zwykłą. Przedstawione wyniki badania stanowią, iż powszechnie stosowane wstępne schematy leczenia obejmują kortykosteroidy w połączeniu z mykofenolanem mofetylu lub azatiopryną. U pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na powyższe schematy leczenia uzasadnione jest zastosowanie immunoglobulin IVIg lub rytuksymabu. W badaniach, w których u pacjentów zastosowano leczenie rytuksymabem raportowano osiągnięcie remisji w krótszym przedziale czasu (w zakresie od 2 miesięcy do 5 lat), w porównaniu do innych schematów leków. Uzyskane wyniki sugerują, że o ile początkowe działania niepożądane mogą być znaczące, krótszy całkowity czas trwania leczenia może być możliwy przy zastosowaniu rytuksymabu.

W badaniu McMillan 2015 dokonano oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa interwencji stosowanych miejscowo i ogólnoustrojowo w pęcherzycy zwykłej obejmującej błonę śluzową jamy ustnej z lub bez zmian skórnych. Autorzy wskazują, iż w praktyce stosowany jest szeroki zakres terapii. Również zaznaczono brak badań o dostatecznej jakości, które pozwoliłyby wybrać najbardziej optymalną opcję terapeutyczną stosowaną w pęcherzycy zwykłej. Badacze wskazują na potrzebę przeprowadzenia badań o wyższej jakości, aby móc zweryfikować obecne wytyczne praktyki klinicznej oraz ocenić nowe terapie. Autorzy przeglądu sugerują, iż do czasu publikacji lepszej jakości danych, można skorzystać ze zmodyfikowanych wytycznych Hertl 2014. W wytycznych tych rytuksymab należy podawać dwukrotnie w dawce 1 g dożylnie z zachowaniem dwutygodniowego odstępu lub co tydzień przez 4 tygodnie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup>. Po 6 miesiącach lub po nawrocie choroby należy podać jednorazowo 500 mg leku. Rytuksymab stosuje się jako trzecią linię leczenia po niepowodzeniu leczenia glikokortykosteroidami oraz lekami immunosupresyjnymi.

Wang 2015 dotyczyło zbadania różnicy w skuteczności leczenia pęcherzycy pomiędzy różnymi schematami dawkowania rytuksymabu (tzw. wysoka dawka vs. niska dawka). Analiza obejmowała 578 pacjentów z pęcherzycą (82 PF i 496 z PV) z 30 badań. Całkowitą remisję osiągnęło u 76% pacjentów po 1 cyklu leczenia RTX. Średni czas do uzyskania kontroli nad chorobą wyniósł mniej niż miesiąc. Średni czas do uzyskania remisji wyniósł 5,8 miesiąca, a czas trwania remisji 14,5 miesiąca. Odsetek pacjentów, u których

doszło do nawrotu choroby wyniósł 40%. W grupie stosującej wysoką dawkę odnotowano istotną statystycznie zależność między dawką a czasem trwania CR ( wysoka dawka vs. niska dawka, współczynnik  $\beta$ : 2,57; 95% CI: 1,19-4,95), co oznacza że stosowanie wyższej dawki RTX może prowadzić do dłuższej remisji choroby. Wykazano również, iż przyjmowanie wyższej dawki RTX ma związek z szybszym uzyskaniem kontroli nad chorobą. Ponadto, nie wykazano istotnych statystycznie różnic we wskaźnikach dotyczących całkowitej remisji i nawrotu choroby między analizowanymi grupami. Autorzy wnioskują iż, rytuksymab jest skuteczny i dobrze tolerowany w leczeniu pęcherzycy. Stosowanie wysokiej dawki RTX ( $\geq 2000$  mg) wiąże się z dłuższym trwaniem całkowitej remisji choroby w porównaniu z niższą dawką (<1500 mg). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami w aspekcie czasu do osiągnięcia całkowitej remisji oraz wskaźnika całkowitej remisji i nawrotu choroby. Skojarzenie RTX z immunoadsorbpcją może prowadzić do szybszego osiągnięcia kontroli nad chorobą. Autorzy podkreślają jednak, że wybór schematu leczenia i dawkowania powinien być dostosowany indywidualnie i zależeć m.in. od ciężkości choroby czy występowania chorób współistniejących.

W badaniu Atzmony 2014 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo opcji terapeutycznych w leczeniu pęcherzycy. Do przeglądu ostatecznie włączono 20 badań (n= 826). W większości były to badania bez zaślepienia. Spośród badań włączonych do przeglądu, jedno dotyczyło zastosowania rytuksymabu (Kanwar 2014), w którym CR osiągnięto u 95,2% pacjentów. Celem badania Kanwar 2014 było porównanie efektywności (klinicznej i immunologicznej) wysokich (2 x 1000 mg – grupa A) i niskich (2 x 500 mg – grupa B) dawek rytuksymabu. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy dla pierwszorzędowych punktów końcowych w obu analizowanych grupach. Pacjenci w grupie 2 x 500 mg otrzymywali znacznie wyższą skumulowaną dawkę azatiopryny (P = 0,018). Test ELISA wskazał na istotny statystycznie spadek przeciwciał przeciwko Dsg 1 i Dsg 3 w grupie 2 x 1000 mg. Ponowne zasiedlenie limfocytów B nastąpiło wcześniej w grupie przyjmującej rytuksymab w dawce 2 x 1000 mg (w 8 tygodniu). Oceniając bezpieczeństwo stwierdzono łagodne działania niepożądane, takie jak: łagodne reakcje na wlew, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka, rozstępny i erupcje trądzikopodobne obserwowano w obydwu grupach. Średnia liczba drobnych działań niepożądanych wyniosła 1,36 w grupie A oraz 1,45 w grupie B. Nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych w obydwu grupach.

Zarówno kliniczne jak i immunologiczne parametry analizowane w ramach badania wskazują na lepsze wyniki zdrowotne u pacjentów otrzymujących wysoką dawkę rytuksymabu (2 x 1000 mg).

#### Bezpieczeństwo

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego MabThera (rytuksymab) najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi są reakcje związane z wlewem (nadciśnienie tętnicze, mdłości, gorączka, świąd, obrzęki obwodowe, obrzęk naczynioruchowy), które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Z tego powodu, przed każdym wlewem, należy zawsze podać w premedykacji lek przeciwbólowy lub przeciwgorączkowy oraz lek przeciwhistaminowy. Częstość objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji. Ponadto, do najczęściej zgłaszanych/obserwowanych działań niepożądanych należą infekcje, głównie bakteryjne i wirusowe; zakażenia: górnych dróg oddechowych i układu moczowego; zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia, leukopenia; zaburzenia żołądka i jelit: nudności; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, wysypka oraz zaburzenia ogólne: gorączka, dreszcze, osłabienie, bóle głowy.

Raportowano również bardzo rzadkie przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończone zgonem. Pacjenci powinni być regularnie monitorowani, w celu obserwacji nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie leku MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania. Należy rozważyć konsultacje neurologiczną w warunkach klinicznych.

Szczegółowe informacje o bezpieczeństwie stosowania rytuksymabu przedstawiono w rozdziale 5.1.4. Dodatkowe informacje - Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL MabThera oraz w rozdziale 5.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie stosowania.

#### **Finansowanie ze środków publicznych**

Aktualnie produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg i koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg i 500 mg finansowany jest w ramach 3 programów lekowych (leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym; leczenie chłoniaków złośliwych; leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)).

Ponadto rytuksymab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji objęty jest refundacją w katalogu chemioterapii w ramach Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 27 lutego 2017 r. we wskazaniach określonych załącznikiem C.51. do obwieszczenia, w ramach grupy limitowej 1035.0, Rituximabum.

Ze względu na brak danych, nie było możliwe oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców – patrz rozdz. 6.2. „Wydatki płatnika publicznego”.

#### **Stanowisko ekspertów klinicznych**

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano opinię od jednego eksperta – Dr hab. n. med. Joanny Maj (Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii). Ekspert wskazuje na stosowanie rytuksymabu u pacjentów z pęcherzycą po nieskutecznym leczeniu lekami immunosupresyjnymi, w tym wysokimi dawkami glikokortykosteroidów w połączeniu z azatiopryną, endoksanem lub metotreksatem. Treść niniejszej opinii przedstawiono w rozdziale 3. „Opinie ekspertów”.

## 8. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
<b>ABDF 2014</b>	Benjamin S. Daniel, Dedee F. Murrell, Management of pemphigus, F1000Prime Reports 2014, 6:32 (doi:10.12703/P6-32), na: <a href="http://blisters.org.au/?page_id=157">http://blisters.org.au/?page_id=157</a> (dostęp: 23.02.2017)
<b>AWMF 2015</b>	Eming R, et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foiaceus and bullous pemphigoid. Journal of German Society of Dermatology 2015. DOI: 10.1111/ddg.12606.
<b>BAD 2003</b>	Harman K.E., Albert S., Black M.M., Guidelines for the management of pemphigus vulgaris, British Journal of Dermatology 2003; 149: 926–937.
<b>EADV/EDF 2015</b>	Hertl M, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). Journal of European Academy of Dermatology and Venereology 2015; 29: 405–414. na: <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.12772/pdf">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.12772/pdf</a> (dostęp: 22.02.2017)
<b>JDA 2014</b>	Amagai M, et al. Japanese guidelines for the management of pemphigus. Journal of Dermatology 2014; 41: 471–486.
<b>PTD 2014</b>	Kowalewski C., Dmochowski M., Placek W., Diagnostyka i leczenie pęcherzycy – konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Przegl Dermatol 2014, 101, 147–155 DOI: 10.5114/dr.2014.42830 na: <a href="http://www.termedia.pl/Diagnostyka-i-leczenie-pecherzycy.html">http://www.termedia.pl/Diagnostyka-i-leczenie-pecherzycy.html</a> (dostęp: 22.02.2017)
Badania włączone do przeglądu	
<b>Aztmony 2014</b>	Aztminy L., Hodak E., Gdalevich M., Treatment of Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus: A Systematic Review and Meta-Analysis, Am J Clin Dermatol (2014) 15:503–515.
<b>Cholera 2016</b>	Cholera M., Chainani-Wu N., Management of Pemphigus Vulgaris, Adv Ther (2016) 33:910–958.
<b>McMillan 2015</b>	McMillan R, Taylor J, Shephard MK, Ahmed R, Carrozzo M, Setterfield J, Grando S, Mignogna M, Kuten-Shorrer M, Musbah TM, Elia A, McGowan R, Librarian R, Kerr AR, Greenberg M, Hodgson T, Sirois D, World Workshop on Oral Medicine VI: A Systematic Review of the Treatment of Mucocutaneous Pemphigus Vulgaris, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology (2015), doi: 10.1016/j.oooo.2015.01.022.
<b>Wang 2015</b>	Wang H-H, Liu Ch-W, Li Y-Ch, Huang Y-Ch, Efficacy of Rituximab for Pemphigus: A Systematic Review and Meta-analysis of Different Regimens, Acta Derm Venereol 2015; 95: 928-932.
Inne	
<b>Kanwar 2014</b>	Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, et al. Clinical and immunological outcomes of high and low dose rituximab treatments in pemphigus patients: a randomized comparative observer blinded study. Br J Dermatol. 2014;170: 1341–9.
<b>Fernandez-Martinez 2015</b>	Fernandez-Martinez M., et. al.: Off-label uses of low-dose rituximab: A systematic review of the literature. Clinical Therapeutics 2015 (Conference).
<b>Burdorf i wsp 2010</b>	Burdorf WH, Plewig, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun –Falco. Dermatologia. Wydanie II polskie. Wydaw. Czelej. Lublin 2010.
<b>Kowalewski i i wsp. 2014</b>	Kowalewski i wsp. Diagnostyka i leczenie pęcherzycy – konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Przegl Dermatol 2014, 101: 147-155.
<b>Medycyna Praktyczna</b>	Medycyna Praktyczna <a href="http://dermatologia.mp.pl/choroby/chorobyskory/74456.pecherzyca">http://dermatologia.mp.pl/choroby/chorobyskory/74456.pecherzyca</a> ; dostęp: 27.02.2017 r.
<b>ChPL MabThera</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a> (dostęp w dniu 28.02.2017)

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Strategia wyszukiwania – PubMed (data wyszukiwania: 22.02.2017 r.)

Search	Query	Items found
#20	Search (((((((Pemphigus Vulgaris[Title/Abstract] OR Pemphigus Foliaceus[Title/Abstract] OR Foliaceus, Pemphigus[Title/Abstract]))) OR Pemphigus[Title/Abstract]) OR "Pemphigus"[Mesh])) AND (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab[Title/Abstract]) OR ((Rituxan[Title/Abstract] OR Mabthera[Title/Abstract]))) AND (((systematic[Title/Abstract]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])))	2
#19	Search (((((((Pemphigus Vulgaris[Title/Abstract] OR Pemphigus Foliaceus[Title/Abstract] OR Foliaceus, Pemphigus[Title/Abstract]))) OR Pemphigus[Title/Abstract]) OR "Pemphigus"[Mesh])) AND (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab[Title/Abstract]) OR ((Rituxan[Title/Abstract] OR Mabthera[Title/Abstract]))) AND (((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))) AND (((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))	30
#18	Search (((((((Pemphigus Vulgaris[Title/Abstract] OR Pemphigus Foliaceus[Title/Abstract] OR Foliaceus, Pemphigus[Title/Abstract]))) OR Pemphigus[Title/Abstract]) OR "Pemphigus"[Mesh])) AND (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab[Title/Abstract]) OR ((Rituxan[Title/Abstract] OR Mabthera[Title/Abstract]))) AND (((metaanalysis[Title/Abstract] OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))	3
#17	Search ((systematic[Title/Abstract]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]))	123104
#16	Search (((((((study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract]))) AND (((control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract]))) OR (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type])))	2473553
#15	Search (((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])	111625
#14	Search (((((((Pemphigus Vulgaris[Title/Abstract] OR Pemphigus Foliaceus[Title/Abstract] OR Foliaceus, Pemphigus[Title/Abstract]))) OR Pemphigus[Title/Abstract]) OR "Pemphigus"[Mesh])) AND (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab[Title/Abstract]) OR ((Rituxan[Title/Abstract] OR Mabthera[Title/Abstract])))	291
#13	Search ((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab[Title/Abstract]) OR ((Rituxan[Title/Abstract] OR Mabthera[Title/Abstract]))	17142
#12	Search (Rituxan[Title/Abstract] OR Mabthera[Title/Abstract])	378
#11	Search Rituximab[Title/Abstract]	15095
#10	Search "Rituximab"[Mesh]	10529
#8	Search (((((((Pemphigus Vulgaris[Title/Abstract] OR Pemphigus Foliaceus[Title/Abstract] OR Foliaceus, Pemphigus[Title/Abstract]))) OR Pemphigus[Title/Abstract]) OR "Pemphigus"[Mesh])	9136
#7	Search (Pemphigus Vulgaris[Title/Abstract] OR Pemphigus Foliaceus[Title/Abstract] OR Foliaceus, Pemphigus[Title/Abstract])	3940
#6	Search Pemphigus[Title/Abstract]	7949
#5	Search "Pemphigus"[Mesh]	7526

Strategia wyszukiwania – Embase (data wyszukiwania: 22.02.2017 r.)

# ▲	Searches	Results
1	exp pemphigus/	9158
2	Pemphigus.ab,kw,ti.	6796
3	(Pemphigus Vulgaris or Pemphigus Foliaceus or Foliaceus, Pemphigus).ab,kw,ti.	4059
4	1 or 2 or 3	9632
5	exp rituximab/	58981
6	Rituximab.ab,kw,ti.	32487
7	(Rituxan or Mabthera).ab,kw,ti.	750

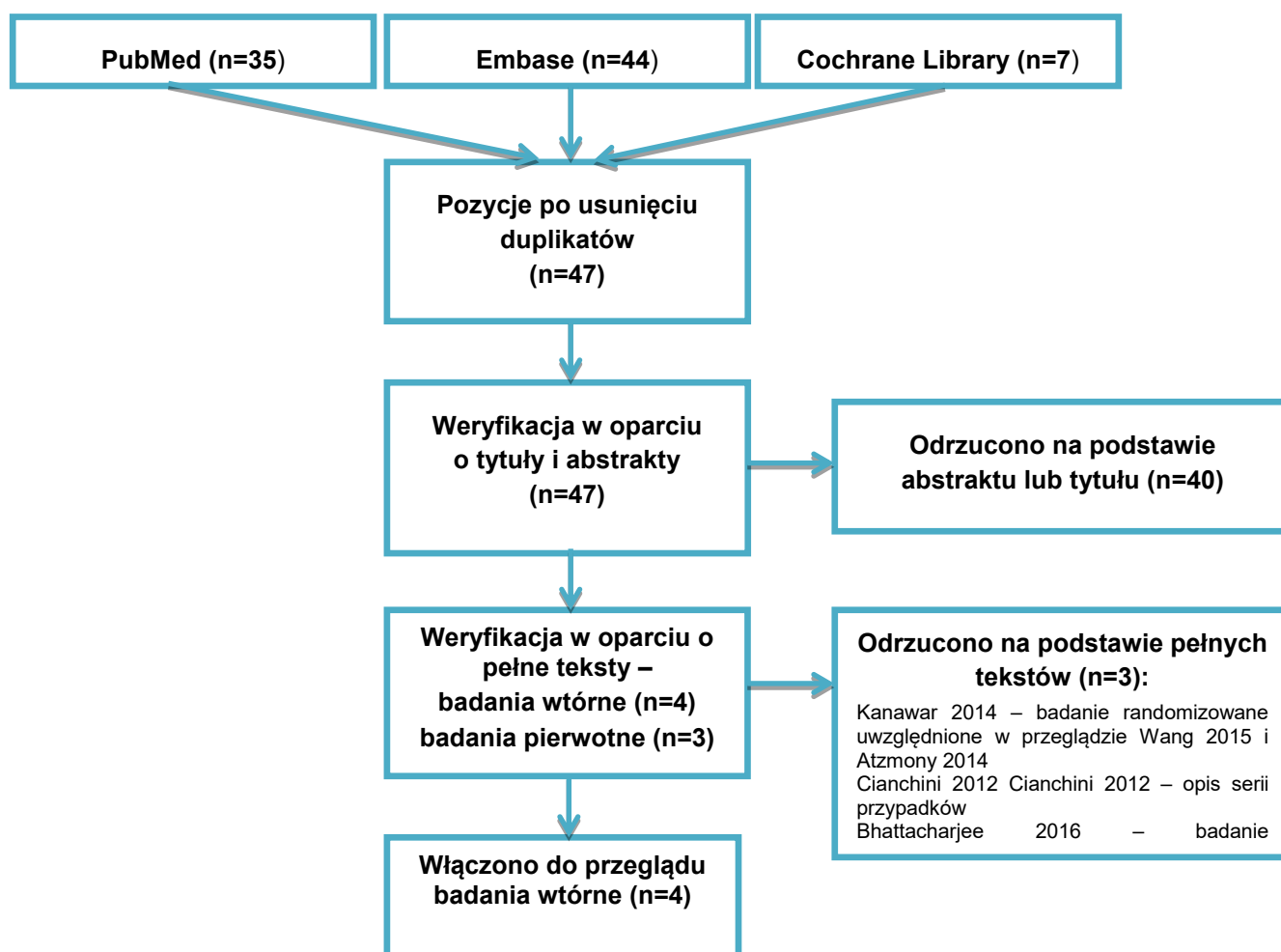


8	5 or 6 or 7	59964
9	4 and 8	824
10	limit 9 to meta analysis	13
11	limit 9 to "systematic review"	22
12	limit 9 to randomized controlled trial	9

Strategia wyszukiwania – Cochrane Library (data wyszukiwania: 22.02.2017 r.)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Pemphigus] explode all trees	52
#2	Pemphigus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	107
#3	Pemphigus Vulgaris or Pemphigus Foliaceus or Foliaceus, Pemphigus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	71
#4	#1 or #2 or #3	107
#5	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	411
#6	Rituximab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1820
#7	Rituxan or Mabthera:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	65
#8	#5 or #6 or #7	1825
#9	#4 and #8	7

## 9.2. Diagram PRISMA



## 9.3. Publikacje wykluczone z wyszukiwania na podstawie pełnych tekstów

Badanie	Dane bibliograficzne	Przyczyna
<b>Badania pierwotne</b>		
Bhattacharjee 2016	Bhattacharjee R., De D., Handa S., Minz RW., Saikia B., Joshi N. Assessment of the Effects of Rituximab Monotherapy on Different Subsets of Circulating T-Regulatory Cells and Clinical Disease Severity in Severe Pemphigus Vulgaris. <i>Dermatology</i> 2016;232:572-577.	Typ publikacji (badanie pierwotne)
Kanawar 2014	Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, et al. Clinical and immunological outcomes of high and low dose rituximab treatments in pemphigus patients: a randomized comparative observer blinded study. <i>Br J Dermatol.</i> 2014;170: 1341–9.	Typ publikacji (badanie pierwotne)
Cianchini 2012	Cianchini G., Lupi F., Masini C., et. al. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: Results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2012; 67(4):617-622.	Typ publikacji (badanie pierwotne)