



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

MabThera (rituximab)

we wskazaniu:

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.33.2018

Data ukończenia: 29 sierpnia 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Pharma AG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Pharma AG.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
cTTP	wrodzona zakrzepowa plamica małopłytkowa (congenital TTP)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HDCz	heparyna drobnocząsteczkowa
iTTP	immunologiczna TTP (immune mediated TTP)
KKCz	koncentrat krwinek czerwonych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHLBI	Narodowy Instytut Chorób Serca, Płuc i Krwi (The National Heart, Lung, and Blood Institute)
NR	nie raportowano
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PEX	wymiana osocza, plazmafereza (plasmapheresis)
PML	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia
RCT	randomizowane badanie kliniczne
RTX	rytuksymab
SLE	toczeń rumieniowaty układowy (systemic lupus erythematosus)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
TMA	mikroangiopatie zakrzepowe (thrombotic microangiopathy)
TMH-CTN	Transfusion Medicine Hemostasis Clinical Research Network
TTP	zakrzepowa plamica małopłytkowa (thrombotic thrombocytopenic purpura)
UKHCDO	A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization
UL-VWF	ultra duże multimery czynnika von Willebranda (ultra large-von Willebrand factor multimers)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USS	zespół Upshaw-Schulmana (Upshaw-Schulman syndrome)
Ustawa o świadczeniach	o Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
VCR	winkrystyna
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem decyzyjny	10
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.2. Technologia wnioskowana	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	14
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją	14
6. Analiza kliniczna	18
6.1. Opis metodyki.....	18
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	19
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	19
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	20
6.3. Wyniki.....	20
6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	20
6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	29
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	30
8. Konkurencyjność cenowa	31
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	34
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	35
11. Piśmiennictwo	39
12. Załączniki.....	41
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	41
12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii rytuksymabem.....	43

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

06.08.2018 r., znak pisma: PLD.46434.3427.2018.1.AK

Wnioskowane technologie:

- Produkt leczniczy:
 - MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiołki 500 mg, 4 fiołki
- Wnioskowane wskazanie:

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** – koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** – koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- ██████████ – koszt 4 tygodniowej terapii produktem leczniczym MabThera (rituximab)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismami z dnia 03.08.2018 r., znak PLD.46434.3427.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 06.08.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: MabThera (rituximab), we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1).

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego MabThera nie obejmują leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej, w związku z czym wnioskowane wskazanie stanowi wskazanie „off label”.

Problem zdrowotny

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (Thrombotic Trombocytopenic Purpura, TTP) należy do grupy chorób określanych jako mikroangiopatie zakrzepowe (thrombotic microangiopathy, TMA). U podstaw mikroangiopatii zakrzepowych leży uogólniona zakrzepica tętniczek i naczyń włosowatych, a klinicznie występuje triada objawów: małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwienne uszkodzenia narządów.

Zakrzepową plamicę małopłytkową dzieli się na wrodzoną (cTTP), wynikającą z mutacji w genie kodującym metaloproteinazę ADAMTS13 zwaną zespołem Upshaw-Schulmana oraz nabytą, wynikającą z obecności autoprzeciwciał przeciwko osoczowej metaloproteinazie ADAMTS13 rozkładającej wielkocząsteczkowe multimery czynnika von Willebranda.

W nieleczonych przypadkach śmiertelność sięgała do 90%. Wprowadzenie leczenia osoczem zmniejszyło ją do 10-20%. Choroba może się ograniczyć do 1 epizodu albo nawracać. Częstość nawrotów wynosi ok. 15% w ciągu pierwszych 2 miesięcy i 43% w ciągu 7,5 roku.

Technologie alternatywne

Jako terapie pierwszej linii leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej, prof. dr hab. med. Jan Styczyński wymienia zabieg plazmaferezy i przetoczenie świeżo mrożonego osocza, sterydoterapię oraz leczenie przeciwplateletami. Z kolei prof. dr hab. med. Jolanta Korsak oraz prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak jako postępowanie ratujące życie w pierwszej linii leczenia wymieniają przede wszystkim plazmaferezę i sterydoterapię.

W wytycznych praktyki klinicznej oraz badaniach klinicznych, stosowanie rytuksymabu jest w strategii leczenia wymienione jednocześnie lub po zabiegu plazmaferezy i sterydoterapii, w związku z czym powyższe terapie nie stanowią względem siebie terapii alternatywnych.

Zgodnie z zapisami wytycznych oraz opiniami ekspertów, we wnioskowanym wskazaniu stosowana jest również winkrystyna oraz leczenie immunosupresyjne: azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu. Biorąc pod uwagę fakt, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do rytuksymabu dla pacjentów z TTP, należy wskazać, że wyżej wymienione technologie nie mogą zostać uznane za komparatory dla wnioskowanej terapii, ze względu na fakt, iż są one refundowane we wskazaniu pozarejestracyjnym obejmującym choroby autoimmunologiczne. Winkrystyna jest natomiast refundowana w ramach chemioterapii i zasadnym wydaje się przyjęcie, iż istnieje możliwość jej zastosowania w analizowanym wskazaniu, jako wskazaniu pozarejestracyjnym.

Zgodnie z ustawową definicją, ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”.

Skuteczność kliniczna

Odnalezione badania dotyczyły dorosłych pacjentów z nabytą zakrzepową plamicą małopłytkową.

Nie odnaleziono randomizowanych badań kontrolowanych, oceniających stosowanie rytuksymabu w populacji TTP, zidentyfikowano jednakże informację o próbie przeprowadzenia badania RCT o akronimie STAR (ReSTART), porównującego skuteczność rytuksymabu w leczeniu początkowym TTP w porównaniu z placebo. Badanie zostało przerwane z powodu wolnego przebiegu rekrutacji pacjentów do badania.

Brak jest prospektywnych badań, zaprojektowanych do porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji z komparatorem. Włączone do przeglądu badania porównawcze były badaniami obserwacyjnymi przeprowadzonymi na podstawie rejestru pacjentów z baz medycznych (Hie 2014, Page 2016, Westwood) lub prospektywnymi badaniami oceniającymi skuteczność rytuksymabu w porównaniu z historycznymi

grupami kontrolnymi (Scully 2011, Froissart 2012, Benhamou 2016). 2 z badań włączonych do przeglądu były próbami jednoramiennymi (Chen 2017, Clark 2015).

Jako dowód naukowy o najwyższym dostępnym stopniu wiarygodności i odnoszący się do najszerszej populacji, należy uznać publikację Lim 2015. Dokonany w niej systematyczny przegląd literatury (uwzględniający porównawcze badania Scully 2011, Froissart 2012 oraz Hie 2014) wykazał, że u pacjentów z ostrym epizodem TTP, początkowe leczenie rytuksymabem, PEX i kortykosteroidami powodowało remisję u 90% pacjentów w czasie od 14 do 21 dni. Wykazano, że rytuksymab może również zmniejszać częstotliwość kolejnych nawrotów. Z kolei u pacjentów z epizodem opornego na leczenie TTP, dodanie rytuksymabu do PEX i kortykosteroidów zwiększyło liczbę płytek krwi u 80% pacjentów i skróciło czas wymagany do uzyskania odpowiedzi w zakresie liczby płytek krwi. Leczenie rytuksymabem w krótkim czasie zmniejszyło częstotliwość nawrotów w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej, może również wpłynąć na opóźnienie wystąpienia nawrotów, lecz wymagałoby to potwierdzenia w długoterminowym okresie obserwacji.

Autorzy przeglądu zwrócili uwagę, że pozostają istotne obawy dotyczące profilaktycznego stosowania rytuksymabu, ze względu na niewystarczający czas trwania obserwacji w badaniach i brak danych jednoznacznie potwierdzających skuteczność takiej strategii stosowania RTX.

W badaniach Benhamou 2016 oraz Westwood 2017 oceniano alternatywne schematy stosowania rytuksymabu. W badaniu Benhamou 2016 wykazano, że schemat stosowania rytuksymabu oparty na monitorowaniu zmniejszania limfocytów B i podaniu 2 lub 3 infuzji RTX zapewnia porównywalne wyniki ze schematem czterech infuzji rytuksymabu. Z kolei w badaniu Westwood 2017 obliczono częstość ponownego leczenia w oparciu o czas obserwacji w każdej grupie, co wykazało, że pacjenci ze zmniejszoną dawką RTX (4 infuzje 100-200 mg) mają ponad dwukrotnie większą częstość powtórzonego leczenia niż pacjenci otrzymujący standardową dawkę (4 infuzje 375 mg).

W badaniu Page 2016 wykazano, że częstość nawrotów wśród pacjentów leczonych RTX była istotnie mniejsza niż wśród pacjentów nieleczonych RTX ($p=0,009$).

W jednoramiennych badaniach Chen 2017, Clark 2015 wykazano potencjalne korzyści terapii RTX u pacjentów z ostrą TTP. RTX może być podawany jako leczenie pierwszego rzutu w celu obniżenia wskaźnika nawrotu pacjentów lub u pacjentów z nawrotem choroby pomimo wcześniejszego leczenia.

Dowody naukowe dotyczące stosowania rytuksymabu w populacji dziecięcej odnaleziono wyłącznie w postaci opisów pojedynczych przypadków, które ze względu na niski poziom wiarygodności naukowej nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono wyniki przeglądu Mariani 2018, do którego włączono 11 publikacji przedstawiających łącznie 26 opisów przypadków dzieci z TTP leczonych rytuksymabem.

Bezpieczeństwo

W publikacji Clark 2015 zwrócono uwagę, że w stosunku do ciężkości choroby podstawowej pacjentów, zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem rytuksymabu były zasadniczo łagodne. Większość odnotowanych działań niepożądanych w badaniach włączonych do opracowania miało przebieg przejściowy. Raportowano przypadki bólu w klatce piersiowej czasowo związane z infuzją rytuksymabu, łagodne reakcje nietolerancji, takie jak przemijające niedociśnienie, powierzchowna pokrzywka i arytmia zatokowa, objawy skórne, bóle kończyn dolnych, a także infekcje. W badaniach raportowano jednak pojedyncze przypadki zgonów z powodu ciężkiego zakażenia płuc i niewydolności oddechowej, a także z powodu zakażeń grzybiczych.

Według ChPL MabThera do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) raportowanych po zastosowaniu rytuksymabu zaliczono neutropenię, leukopenię, neutropenię z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączkę, drszcze, osłabienie, ból głowy.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Liczebność populacji docelowej przyjęto na podstawie opinii ekspertów. Dr hab. n. med. Marek Hus (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii), oszacował roczną liczbę pacjentów z TTP na 10-50 osób. Z kolei prof. dr hab. n. med. Jolanta Korsak - Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej oraz prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej powołali się na częstość zachorowań w przedstawianą piśmiennictwie zagranicznym, określaną na 3,7-11 przypadków TTP/mln/rok. Prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) podaje, że występowanie TTP szacuje się na 2 przypadki/1mln dzieci i dorosłych.

Czas trwania terapii przyjęto za zleceniem MZ – 4 tygodnie. Oszacowany koszt 4-tygodniowej terapii rytuksymabem z perspektywy płatnika publicznego wyniesie [REDACTED]

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismami z dnia 03.08.2018 r., znak PLD.46434.3427.2018.1.AK (data wpływu do AOTMiT 06.08.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiołki 500 mg, 4 fiołki

we wskazaniu: zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1).

Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego MabThera nie obejmują leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej, w związku z czym wnioskowane wskazanie stanowi wskazanie „off label”.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Zakrzepowa plamica małopłytkowa

ICD-10: M31 - Inne martwicze choroby naczyń

M31.1 - Zakrzepowa mikroangiopatia. Zakrzepowa plamica małopłytkowa¹

Definicja

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (*thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP*), wcześniej zwana zespołem Moschowitza należy do grupy chorób określanych jako **mikroangiopatie zakrzepowe (*thrombotic microangiopathy, TMA*)**. U podstaw mikroangiopatii zakrzepowych leży uogólniona zakrzepica tętniczek i naczyń włosowatych, a klinicznie występuje triada objawów: małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwienne uszkodzenia narządów. Małopłytkowość wynika z uwieżenia płytek w mikrozakrzepach, niedokrwistość — z mechanicznego uszkodzenia erytrocytów przeciskających się przez wypełnione zakrzepami drobne naczynia, zaś niedokrwienie narządów — z zablokowania przepływu krwi przez naczynia krwionośne, w których rozwinęły się zakrzepy.

Zakrzepową plamicę małopłytkową dzieli się na wrodzoną (*congenital TTP, cTTP*), wynikającą z mutacji w genie kodującym metaloproteinazę ADAMTS13 zwaną zespołem Upshaw-Schulmana (*Upshaw-Schulman syndrome, USS*) oraz nabytą, wynikającą z obecności autoprzeciwciał przeciwko osoczowej metaloproteinazie ADAMTS13 rozkładającej wielkocząsteczkowe multimery czynnika von Willebranda (ULvWF). Znacznie zmniejszona aktywność ADAMTS13 prowadzi do pojawienia się w osoczu ULvWF, które wiążą się z glikoproteinami na powierzchni płytek krwi, co powoduje ich agregację. Skutkiem jest wewnątrznaczyniowe powstawanie zakrzepów i małopłytkowość wynikająca ze zużycia płytek. W wyniku zaburzeń w mikrokrażeniu dochodzi do niedokrwistości hemolitycznej i objawów niedokrwienia różnych narządów, najczęściej OUN. Nabyta zakrzepowa plamica małopłytkowa określana jest mianem immunologicznej TTP (*immune mediated TTP, iTTP*).

Wyróżnia się pierwotną i wtórną postać iTTP. W pierwotnej iTTP nie wykrywa się żadnej współistniejącej choroby, która mogłaby wywołać tę postać TMA. U podłoża wtórnej iTTP leżą choroby tkanki łącznej (m.in. toczeń rumieniowy układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena), zakażenia (m.in. cytomegalowirusem, wirusem ludzkiego niedoboru odporności), przyjmowane leki (m.in. tiklopidyna, simwastatyna, trimetoprim, pegylowany interferon) oraz stany kliniczne, na przykład ciąża.

Źródło: Górska-Kosicka 2017

Etiologia i patogeneza

U podłoża TTP leży wrodzony lub nabyty niedobór osoczowej metaloproteinazy ADAMTS13. Rolą ADAMTS13 jest rozkład ultra dużych multimerów czynnika von Willebranda (UL-VWF, *ultra large-von Willebrand factor multimers*). U osób z niedoborem tego enzymu, w momencie zadziałania tak zwanych czynników wyzwalających (m.in. ciąża, infekcje, zabiegi operacyjne, przyjmowanie niektórych leków), UL-VWF wiążą się z płytkami krwi (PLT, *platelets*), formując ubogie w fibrynę zakrzepy, które blokują przepływ krwi w naczyniach włosowatych i małych tętniczkach, zwłaszcza mózgu, serca oraz nerek. Erytrocyty, przeciskając się przez wypełnione skrzeplinami drobne naczynia krwionośne, ulegają rozfragmentowaniu na schistocyty, zwane też fragmentocytami. Uwieżenie płytek krwi w zakrzepach prowadzi do małopłytkowości.

Nabyty niedobór ADAMTS13 jest spowodowany obecnością autoprzeciwciał skierowanych wobec tej metaloproteinazy. Występują dwa typy przeciwciał anty-ADAMTS13 - neutralizujące (tzw. inhibitor) i nieneutralizujące. Oba rodzaje przeciwciał mogą jednocześnie występować w iTTP. Przeciwciała neutralizujące wiążą się z ADAMTS13 i hamują jej aktywność proteolityczną. Przeciwciała nieneutralizujące, poprzez opsonizację tej metaloproteinazy lub w innym, niewyjaśnionym mechanizmie, przyspieszają jej klirens z krwiobiegu, natomiast nie hamują jej aktywności. Przeciwciała nieneutralizujące obserwuje się w około 30% przypadków iTTP.

Źródło: Górska-Kosicka 2017

¹ <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/M30-M36>

Epidemiologia

Częstość cTTP nie jest dokładnie znana, ale szacuje się, że w Europie choroba występuje u 0,5 – 4 osób/mln mieszkańców. Natomiast iTTP rozpoznaje się z częstością 4–6 przypadków/mln osób/rok. Na iTTP najczęściej chorują osoby między 30. a 40. rokiem życia; kobiety nieco częściej niż mężczyźni (2-3:1).

Źródło: Górska-Kosicka 2017

Objawy

Wrodzona TTP w około połowie przypadków ujawnia się w dzieciństwie, rzadziej pierwsze objawy choroby występują między 20. a 40. rokiem życia. Może się także zdarzyć bezobjawowy przebieg choroby nawet do 60. roku życia. Wrodzona TTP charakteryzuje się występowaniem ostrych ataków, które mogą być wyzwolone przez czynniki zewnętrzne (np. zakażenie, nadmierne spożycie alkoholu, ciąża). Obraz kliniczny może się różnić nawet w obrębie tej samej rodziny oraz wśród niespokrewnionych pacjentów z tym samym typem mutacji sprawczej. U noworodków głównym objawem USS jest hiperbilirubinemia. U starszych dzieci obserwuje się izolowaną małopłytkowość lub małopłytkowość współistniejącą z niedokrwistością hemolityczną. Objawy skazy krwotocznej występują rzadko. Z czasem dołączają się objawy niedokrwiennego uszkodzenia narządów. Pierwszą manifestacją kliniczną może być udar niedokrwienno mózgu lub ostra niewydolność nerek. Zdarza się także, że pierwsze, zauważalne objawy cTTP pojawiają się w czasie ciąży (najczęściej na przełomie II i III trymestru), a wówczas postęp choroby może być bardzo gwałtowny.

W przeciwieństwie do cTTP, iTTP występuje głównie u dorosłych. Przebieg iTTP jest często bardzo dynamiczny, a stan chorego gwałtownie się pogarsza. Choroba może się rozpoczynać gorączką. Następnie dochodzi do niedokrwiennego uszkodzenia narządów wewnętrznych. Zazwyczaj w obrazie klinicznym dominują zaburzenia neurologiczne wynikające z niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Obserwuje się bóle głowy, splątanie, afazję, dyzartię, zaburzenia widzenia, niedowład, drgawki, a w skrajnych przypadkach śpiączkę. Niedokrwienne uszkodzenie nerek prowadzi początkowo do zmian w analizie moczu (białkomoczu, hemoglobinuria), następnie dołączają się objawy niewydolności nerek pod postacią oligurii, anurii, wzrostu stężenia kreatyniny i mocznika we krwi. Mogą także występować cechy uszkodzenia mięśnia sercowego (niedokrwienie, zaburzenia rytmu, niewydolność krążenia), płuc (niewydolność oddechowa) oraz bóle brzucha związane z niedokrwieniem jelit bądź trzustki. Podobnie jak w USS małopłytkowość rzadko wywołuje objawy skazy krwotocznej. Zdarzają się jednak wybroczyny, podbiegnięcia krwawe, krwawienia z nosa, śluzówek jamy ustnej i przewodu pokarmowego. Hemoliza prowadzi do niedokrwistości i żółtaczk.

Źródło: Górska-Kosicka 2017

Przebieg naturalny i rokowanie

W nieleczonych przypadkach śmiertelność sięgała do 90%. Wprowadzenie leczenia osoczem zmniejszyło ją do 10-20%.

Choroba może się ograniczyć do 1 epizodu albo nawracać. Częstość nawrotów wynosi ok. 15% w ciągu pierwszych 2 msc. i 43% w ciągu 7,5 roku. Nawroty zdarzają się częściej u młodszych chorych z małą aktywnością ADAMTS13 (<5–10%) i przeciwciałami anty-ADAMTS13 utrzymującymi się po uzyskaniu remisji. Wśród chorych, którzy przeżyli epizod TTP, zwiększona jest zapadalność na nadciśnienie tętnicze, SLE, zaburzenia czynności poznawczych, depresję i stan przedrzucawkowy. Ponadto chorzy Ci żyją ci krócej w porównaniu z populacją ogólną.

Źródło: Szczekliak 2016

Leczenie

1. Leczenie pierwszej linii:

- 1) plazmafereza całkowita (wymiana osocza) w ilości 1–1,5 objętości osocza na dobę, uzupełnia niedobór ADAMTS13 i usuwa autoprzeciwciała anty-ADAMTS13. Do czasu zorganizowania plazmaferezy przetaczaj FFP w dawce 30 ml/kg/d. Leczenie kontynuuj aż do ustąpienia objawów neurologicznych, normalizacji liczby płytek krwi i aktywności LDH. Plazmaferezy stosuj jeszcze przez 2 dni po uzyskaniu wzrostu liczby płytek do >150 000/ μ l.
- 2) GKS (łącznie z plazmaferezą) – prednizon 1 mg/kg/d p.o. przez \geq 5 dni, a jeżeli nie nastąpi całkowita remisja – nawet przez 3–4 tyg., lub metyloprednizolon (Meprelon, Solu-Medrol) 1 g/d i.v. przez 3 dni
- 3) rytuksymab – 375 mg/m² i.v. 1 x/tydz. przez 4 tyg., rozważ łącznie z plazmaferezą i GKS, zwłaszcza w przypadku chorych z ciężkim przebiegiem klinicznym i/lub bez szybkiej odpowiedzi na leczenie.

2. Leczenie choroby odpornej i nawrotowej

- 1) poszukuj innych przyczyn MAHA i małopłytkowości (zakażenia, leki)

- 2) kontynuuj lub ponownie rozpocznij plazmaferezę całkowitą (w razie oporności rozważ zwiększenie objętości wymienianego osocza do 1,5 l/d lub wykonywanie 2 zabiegów dziennie)
 - 3) GKS – metyloprednizolon 1 g/d i.v. przez 3 dni
 - 4) rytuksymab – 375 mg/m² i.v. 1 ×/tydz. przez 4 tyg.
 - 5) u chorych opornych na ww. metody rozważ splenektomię, leki immunosupresyjne (cyklosporyna, cyklofosfamid, winkrystyna, mykofenolan mofetylu), leczenie eksperymentalne (bortezomib, acetylocysteina, kaplacizumab, rekombinowana ADAMTS13 i jej wariant niereagujący z przeciwciałami).
3. Profilaktyka nawrotu:
- 1) rytuksymab – rozważ u chorych po przebytych TTP z utrzymującą się małą aktywnością ADAMTS13
 - 2) splenektomia – rozważ w okresie remisji po pierwszym nawrocie.
4. Leczenie wspomagające:
- 1) niedokrwistość → przetoczenia KKCz
 - 2) przetoczenia KKP tylko w krwawieniach zagrażających życiu
 - 3) heparyna w dawkach leczniczych jest przeciwwskazana, możesz rozważyć HDCz w dawkach profilaktycznych, jeśli liczba płytek >50 000/ μ l.

Źródło: Szczeklik 2016

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka produktu leczniczego MabThera

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	MabThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fio ki 500 mg, 4 fio ki *
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01X C02 leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne,
Substancja czynna	Rytuksymab
Wnioskowane wskazanie	Zakrzepowa plamica małopłytkowa (ICD-10: M31.1) **
Dawkowanie zgodne z wnioskiem MZ	„1 fiołka raz w tygodniu, dawka łączna leku 750 mg raz na tydzień (złożono wniosek o pokrycie kosztów leków dla opakowania 100 mg)” ***
Droga podania	Dożylna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	4 tygodnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji.</p> <p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest niegl kozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. AntygenCD20 występuje w >95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany 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 cytotoxycywność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoxycywność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofałów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>

* W zleceniu MZ nie określono precyzyjnie postaci farmaceutycznej wnioskowanej technologii. W opracowaniu przyjęto postać farmaceutyczną określoną dla dawki 500 mg na podstawie ChPL MabThera. W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie zarejestrowane prezentacje produktu MabThera.

Tabela 2. Zarejestrowane prezentacje produktu MabThera

Nazwa (własna)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Opakowanie bezpośrednie	Zawartość (stężenie)	Wielkość opakowania
MabThera	100 mg	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie	Fiołka (szklana)	10 ml (10 mg/ml)	2 fiołki
MabThera	500 mg		Podanie dożylnie	Fiołka (szklana)	50 ml (10 mg/ml)	1 fio ka
MabThera	1400 mg	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	Fiołka (szklana)	11,7 ml (120 mg/ml)	1 fo ka
MabThera	1600 mg		Podanie podskórne	Fiołka (szklana)	13,4 ml (120 mg/ml)	1 fo ka

** Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego MabThera nie obejmują leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej, w związku z czym wnioskowane wskazanie stanowi wskazanie „off label”.

*** W zleceniu MZ nie przedstawiono przyjętego sposobu dawkowania produktu MabThera. Wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie produktu MabThera w leczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej w dawce 375 mg/m² co 7 dni. Zgodnie ze zleceniem MZ, tygodniowa dawka wnioskowanej technologii wynosi 750 mg, a więc przy założeniu powyższego schematu dawkowania rytuksymabu, średnia powierzchnia ciała pacjenta wynosiłaby 2 m². Jest to wartość odpowiadająca przeciętnej powierzchni ciała zdrowego dorosłego człowieka (ok. 2,04 m²-źródło: Verbraecken 2015).

Agencja zwraca również uwagę na nieścisłości w części wniosku dotyczącej informacji o sposobie dawkowania wnioskowanej technologii. Określona we wniosku tygodniowa dawka rytuksymabu wynosi 750 mg, natomiast zlecenie dotyczy zasadności finansowania produktu MabThera w dawce 500 mg (1 fiolka) na tydzień. W zleceniu MZ nie przedstawiono kosztu ani sposobu finansowania pozostałych 250 mg/tydzień rytuksymabu, których zapotrzebowania nie pokrywa wnioskowana wielkość opakowania produktu MabThera. W zleceniu przedstawiono informację o złożeniu wniosku o pokrycie kosztów leku dla opakowania 100 mg.

Źródło: ChPL MabThera, zlecenie MZ

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	2 czerwca 1998, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Chłoniaki nieziarnicze Przewlekła białaczka limfocytowa Reumatoidalne zapalenie stawów Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i m kroskopowe zapalenie naczyń
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL MabThera

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad opracowaniem otrzymano 4 opinie od ekspertów klinicznych (dr hab. n. med. Marek Hus - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii, dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw. - Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej, prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej oraz prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej).

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 4. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia*

Ekspert/uzyskany stan		Dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii		Prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej		Prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak- Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu	Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu	Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		x		x		x
	Jakieś problemy z chodzeniem	x		x		x	
	Brak możliwości chodzenia						
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		x		x	x	x
	Jakieś problemy z samoopieką	x		x			
	Brak możliwości mycia lub ubierania się						

Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		x		x		x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x		x		x	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych						
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		x		x	x	x
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x		x			
	Krańcowy ból lub dyskomfort						
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia				x	x	x
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	x	x	x			
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie						

* Pani Prof. dr hab. n. med. Jolanta Korsak w swojej opinii nie udzieliła informacji dotyczących tego zagadnienia

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw - Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	x	x		x
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x	x	x	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x	x		x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	x	x		
Uzasadnienie	-	Poprawa i/lub wyleczenia może mieć różny obraz kliniczny.	Zastosowanie ocenianej technologii powinno być wskazane u chorych, u których mimo stosowania plazmaferez i/lub glikokortykosteroidów liczba płytek krwi wynosi poniżej 50 tys. a aktywność LDH utrzymuje się powyżej 1,5 x wartości prawidłowej (TTP oporna na standardowe leczenie) lub i istnieje ryzyko częstych nawrotów.	Poznanie patogenez TTP umożliwiło prowadzenie jej leczenia, natomiast znajomość działania nowych leków, jak rytuksymab zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania większego odsetka remisji choroby lub trwałego wyleczenia.

Ekspert/Istotność wnioskowej technologii medycznej	Dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw. - Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
			Zwrócić należy zwrócić uwagę na wielkość opakowania ocenianej technologii. Stosowana dawka rituximabu to 375 mg/m ² (opakowanie 500 mg), w przypadku normalnej osoby dorosłej może być trudno podzielna.	

Eksperti w przesłanych opiniach wskazali również skutki następstw analizowanej choroby, co zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia²

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw. - Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Przedwczesny zgon	x	x	x	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x	x		
Niezdolność do pracy	x	x		
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x	x		
Obniżenie jakości życia	x	x		x
Uzasadnienie	-	<i>Jako mikroangiopatia zakrzepowa, choroba może doprowadzić do niewydolności wielonarządowej.</i>	<i>TTP należy do chorób o bardzo dynamicznym przebiegu i wysokiej śmiertelności w przypadku opóźnienia leczenia. Jest to stan naglący w hematologii.</i>	<i>Brak odpowiedniej terapii prowadził do wysokiej śmiertelności TTP (90%); tworzenie się mikrozakrzepów w mózgu, narządach (nerki, jelita), co pogarszało znacząco ich funkcję.</i>

Tabela 7. Opinie ekspertów dotyczące rokowania i następstw choroby

Ekspert	Dr hab. n. med. Marek Hus - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw. - Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Rokowania u pacjentów z TTP	<i>„Rokowania jak w autoimmunologicznej ciężkiej postaci małopłytkowości (w mechanizmie zużycia płytek)</i>	<i>„Rituximab: skuteczność 80-100%. Niski odsetek nawrotów.”</i>	<i>Rokowanie zależy od typu TTP. W TTP ze znacznie obniżonym stężeniem ADAMTS13 rokowanie jest bardzo poważne, bowiem w przypadku nielezonego ostrego TTP nie przeżywa 90% pacjentów.</i>	<i>Nieleczona TTP prowadziła do zgonu 90% pacjentów, zastosowanie plazmaferezy + glukokortykoidy spowodowało, że przeżycie wynosi 75-90%, jednak u 1/3 pacjentów</i>

² Wg Ustawy o świadczeniach

	<p>często z „nieprzewidywalnymi” powikłaniami narządowymi z wynikającymi z zaburzeń hemostazy – wykrzepiania w mikrokrążeniu, z niedokrwieniem i uszkodzeniem narządów i tkanek, Klinicznie najczęściej z zaburzeń w centralnym układzie nerwowym, potęgowane wtórna niedokrwistością o charakterze mikroangiopatii.”</p>		<p>Od czasu wprowadzenia do postępowania leczniczego jako postępowania standardowego, leczniczych plazmaferez śmiertelność wynosi 10%-25%. W grupie chorych z prawidłowym lub nieznacznie obniżonym stężeniem ADAMTS13 śmiertelność jest nadal wysoka, szczególnie u osób z mikroangiopatią zakrzepową w przebiegu nowotworów i po transplantacji. U chorych, u których uzyskano remisję problemem stają się nawroty choroby. Dotyczą one głównie pacjentów z ciężkim niedoborem ADAMTS13 i wynoszą około 10-20%. Uważa się, że 1/3 chorych z TTP, u których uzyskano remisję będzie miała przynajmniej raz nawrót choroby. Duże ryzyko nawrotu wiąże się także z wysokim mianem przeciwciał przeciwko ADAMTS13 na początku choroby i z utrzymywaniem się przeciwciał po uzyskaniu remisji. Kolejna ciąża u kobiety, u której pierwszy epizod TTP wystąpił w ciąży, związany jest z ryzykiem wystąpienia nawrotu w 26-73% przypadków.</p>	<p>dochodzi po kilku miesiącach do wznowy choroby. Zastosowanie plazmaferezy + rytuksymab powoduje trwałe wyleczenie/ brak wznów u 90% leczonych.</p>
<p>Najbardziej dotkliwe konsekwencje choroby</p>	<p>„Skaza małopłytkowa z istotnym klinicznie pogotowiem krwotocznym. Często ciężkie i nieodwracalne uszkodzenia narządowe w mechanizmie mikrozakrzepów (najczęściej CUN, nerki, serce)”</p>	<p>„Niewydolność narządowa wielonarządowa.” i</p>	<p>TTP początkowa była charakteryzowana pentadą objawów klinicznych tj.: małopłytkowość, mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna, zmienne objawy neurologiczne, niewydolność nerek (czasem wymagająca hemodializ) i gorączka. Powyższe objawy nie są jednak stałe. 35% chorych nie demonstruje objawów neurologicznych, nie zawsze też występuje niewydolność nerek oraz gorączka. Rozpoznanie TTP i decyzja o rozpoczęciu leczenia, potencjalnie ratującego życie, opiera się obecnie na obecności ostrej małopłytkowości, manifestującej się wybroczynami skórnymi, krwawieniami skóro-słuzówkowymi, krwawieniami z dziąseł, nosa, dróg moczowych i dróg rodnych u kobiet, krwawieniami z przewodu pokarmowego oraz krwawieniami do siatkówki. Innym ważnym objawem jest stwierdzenie mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej - fragmentację krwinek czerwonych prowadzącą do hemolizy. Niedokrwistość w TTP spowodowana jest mechanicznym uszkodzeniem błony komórkowej krwinki czerwonej (w rozmazie krwi obwodowej w postaci dużego odsetka schistocytów). Konsekwencją TTP są zakrzepy złożone z płytek krwi oraz fibryny tworzące się w naczyniach</p>	<p>Najgroźniejsze są objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (drgawki, śpiączka, bóle głowy, splątanie), zatory naczyniowe w innych narządach (nerki, jelita, serce), co prowadzi do ich niedokrwienia. Po przebyciu TTP występować może nadciśnienie tętnicze, toczeń trzewny, zaburzenia poznawcze.</p>

			<i>włosowatych i małych tętniczkach, przy braku okołonaczyniowej reakcji zapalnej. Zmiany występują we wszystkich narządach, ze szczególnie rozległym zajęciem naczyń mózgu, narządów jamy brzusznej, serca, nerek i skóry.</i>	
--	--	--	---	--

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania terapii rytuksymabem w leczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10: M31.1) przeszukano medyczne bazy danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library,
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov).

Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08-09.08.2018 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 12.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo. Najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi AOTMiT
Populacja	Pacjenci z zakrzepową plamicą małopłytkową	Inna niż wymieniono	W zleceniu MZ nie przedstawiono informacji precyzującej opis populacji docelowej. Wyszukiwania nie zawężano ze względu na wiek pacjentów, wcześniejsze leczenie ani postać choroby.
Interwencja	Rytuksymab	Inna niż wymieniono	Wniosek o ratunkowy dostęp do technologii lekowej MabThera nie zawiera szczegółowego opisu dawkowania rytuksymabu, w związku z czym dawkowanie wnioskowanej technologii nie stanowiło kryterium włączenia/wykluczenia.
Komparatory	Dowolny	-	-
Punkty końcowe	Dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;	-
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia; prospektywne badania eksperymentalne z grupą kontrolną; prospektywne badania obserwacyjne z grupą kontrolną; badania jednoramienne, opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i niesystematyczne), badania retrospektywne ≥ 15 pacjentów; rejestry pacjentów ≥ 15 pacjentów.	Inne niż wymieniono, np. opisy przypadków, abstrakty konferencyjne, badania retrospektywne i rejestry pacjentów < 15 pacjentów.	Liczba pacjentów nie stanowiła kryterium włączenia w przypadku badań o wysokim poziomie wiarygodności, takich jak badania randomizowane, badania prospektywne, z grupą kontrolną. W przypadku dowodów naukowych o niższej wiarygodności, takich jak serie przypadków, badania retrospektywne, rejestry medyczne – do niniejszego opracowania włączano publikacje, w których stosowanie rytuksymabu oceniano u co najmniej 15 pacjentów.

Inne kryteria	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim, pełnotekstowe publikacje	Inne niż wymieniono	-
---------------	--	---------------------	---

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12. *Załączniki*

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono randomizowanych badań kontrolowanych, oceniających stosowanie rytuksymabu w populacji TTP, zidentyfikowano jednakże informację o próbie przeprowadzenia badania RCT – badanie III fazy o akronimie STAR (ReSTART) porównujące skuteczność rytuksymabu w leczeniu początkowym TTP w porównaniu z placebo. Badanie to zainicjowane zostało przez amerykański instytut NHLBI oraz TMH-CTN w 2008/2009 r. (zgodnie z informacją ze strony www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00799773). Badanie to zostało przerwane (*terminated*) z powodu wolnego przebiegu rekrutacji pacjentów do badania (w pierwszym roku włączono tylko 3 pacjentów; natomiast docelowo w badaniu miało uczestniczyć ponad 200 osób).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również 8 nierandomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. 4 z odnalezionych publikacji stanowiły przeglądy systematyczne (George 2006, Elliott 2009, Tun 2012, Lim 2015) opisujące zastosowanie rytuksymabu u pacjentów z TTP. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki najaktualniejszego przeglądu systematycznego **Lim 2015**, do której włączono m.in. badania porównawcze: Scully 2011, Froissart 2012 i Hie 2014. Powyższe badania zostały wyróżnione w opracowaniu Lim 2015 jako badania porównawcze z grupą kontrolną, dlatego też Agencja zdecydowała się na dodatkowe przedstawienie ich metodyki i wyników.

W analizie przedstawiono również wyniki 3 prospektywnych badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w ramach przeglądu systematycznego Lim 2015 (1 październik 2014 r.): Benhamou 2016, Chen 2017 i Clark 2015.

W ramach dodatkowej analizy skuteczności rytuksymabu w populacji pacjentów z TTP, w opracowaniu przedstawiono również odnalezione dowody naukowe o niższej wiarygodności: badanie retrospektywne (Westwood 2017) i rejestr pacjentów (Page 2016), przy uwzględnieniu kryterium włączenia jakim było co najmniej 15 pacjentów stosujących rytuksymab.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Opracowanie wtórne – przegląd systematyczny

- **Lim 2015** - do przeglądu systematycznego włączano artykuły, które opisywały ocenę skuteczności rytuksymabu podawanego pacjentom z nabytą zakrzepową płamicą małopłytkową w 3 sytuacjach: w początkowym leczeniu ostrego epizodu, wraz z PEX i kortykosteroidami, w leczeniu opornego na leczenie epizodu (po niezadowalającej odpowiedzi na początkowe leczenie PEX i kortykosteroidami) oraz w profilaktyce u bezobjawowych pacjentów z ciężkim niedoborem ADAMTS13 po wyleczeniu, ale bez klinicznych dowodów na nawrót TTP. Do przeglądu włączono 17 publikacji, w tym 3 badania z grupą kontrolną:
 - **Scully 2011** - badanie otwarte, prospektywne, jednoramienne, przeprowadzone w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z nabytą TTP. Pacjenci otrzymujący rytuksymab (grupa eksperymentalna w badaniu) zostali porównani z pacjentami z historycznej grupy kontrolnej, którzy nie otrzymywali rytuksymabu.
 - **Froissart 2012** – badanie otwarte, prospektywne, jednoramienne, przeprowadzone w populacji pacjentów z nabytą TTP, leczonych wcześniej za pomocą wymiany osocza i kortykosteroidów. Pacjenci otrzymujący rytuksymab (grupa eksperymentalna w badaniu) zostali porównani z pacjentami z historycznej grupy kontrolnej, którzy otrzymywali leczenie standardowe.
 - **Hie 2014** – badanie przekrojowe, porównujące dane z wielu ośrodków, które leczyły pacjentów w remisji. W badaniu porównywano nawrót przed i po zastosowaniu początkowego leczenia rytuksymabem oraz pomiędzy pacjentami leczonymi RTX, a grupą kontrolną, nie stosującą rytuksymabu.

Badania pierwotne – prospektywne

- **Benhamou 2016** - prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie II fazy przeprowadzone w populacji pacjentów z nabytą TTP, leczonych wcześniej za pomocą wymiany osocza. Celem badania była ocena skuteczności rytuksymabu stosowanego w schemacie opartym na monitorowaniu zmniejszania liczby limfocytów B w zakrzepowej plamicy małopłytkowej w porównaniu z historyczną grupą kontrolną, w której stosowano standardowy schemat podawania rytuksymabu (4 podania raz w tygodniu).
- **Chen 2017** - badanie prospektywne, jednoramienne, którego celem było zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu w leczeniu pierwszego rzutu nabytej TTP u nowozdiagnozowanych pacjentów.
- **Clark 2015** – wieloośrodkowe, prospektywne, obserwacyjne badanie II fazy, którego celem była ocena skuteczności rytuksymabu stosowanego u pacjentów z nawracającą lub oporną TTP, z których większość była wcześniej leczona za pomocą wymiany osocza.

Dodatkowe dowody naukowe – badanie retrospektywne i rejestr pacjentów

- **Westwood 2017** – wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe, którego celem była ocena skuteczności rytuksymabu w zapobieganiu ostrej nawracającej TTP i porównanie efektów stosowania różnych schematów terapii.
- **Page 2016** – rejestr pacjentów, na którego podstawie dokonano oceny wpływu dodania RTX do standardowego leczenia stosowanego w trakcie pierwszego epizodu TTP (wymiana osocza + kortykosteroidy)

Szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu przedstawiono w tabelach 9-12 w rozdziale 6.3.1 *Analiza skuteczności i bezpieczeństwa*.

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- Nie odnaleziono randomizowanych badań kontrolowanych, oceniających stosowanie rytuksymabu w populacji TTP. Odnaleziono informację o badaniu RCT o akronimie STAR (ReSTART) porównujące skuteczność rytuksymabu w leczeniu początkowym TTP w porównaniu z placebo, jednakże zostało przerwane.
- Brak prospektywnych badań, w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji z dowolnym komparatorem. Włączone do przeglądu badania porównawcze były badaniami obserwacyjnymi przeprowadzonymi na podstawie rejestru pacjentów z baz medycznych (Hie 2014, Page 2016) lub dotyczyły porównania z historyczną grupą kontrolną (Scully 2011, Froissart 2012).
- W badaniu Page 2016 nie oceniano bezpieczeństwa stosowanych terapii.

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Główna analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 9. Opis badania wtórnego Lim 2015

Badanie	Metodologia	Wyniki
Lim 2015 <i>Źródło finansowania:</i> <i>National Institute of General Medical Sciences of the</i>	Metodyka: przegląd literatury. Cel opracowania: rola rytuksymabu w leczeniu pacjentów z nabytą zakrzepową plamicą małopłytkową Przeszukane bazy: przeszukano medyczne bazy danych: Medline,	Selekcja publikacji: do przeglądu włączano artykuły, które opisywały ocenę skuteczności rytuksymabu podawanego pacjentom z TTP ≥ 1 dawki: (1) w początkowym leczeniu ostrego epizodu, wraz z PEX i kortykosteroidami; (2) w leczeniu opornego na leczenie epizodu (niezadowolająca odpowiedź na początkowe leczenie PEX i kortykosteroidami)

<p><i>National Institutes of Health award</i></p>	<p>Embase, Cochrane oraz dodatkowe bazy danych z datą odcięcia 1 października 2014. Dokonano również przeglądu referencji recenzowanych artykułów i plików autorskich. Wykorzystano słowa kluczowe: „thrombotic thrombocytopenic purpura” i „rituximab” (lub nazwy handlowe <i>Rituxan</i>, <i>MabThera</i>, <i>Zytux</i>).</p>	<p>(3) w profilaktyce u bezobjawowych pacjentów z ciężkim niedoborem ADAMTS13 po wyleczeniu, ale bez klinicznych dowodów na nawrót TTP.</p> <p>Wykluczano badania dotyczące stosowania rytuksymabu w opornym TTP z liczbą pacjentów ≤ 10. W przypadku pozostałych 2 wskazań (wstępne leczenie i profilaktyka) uwzględniano artykuły bez względu na liczbę pacjentów. Wykluczano opisy pojedynczych pacjentów, gdy pacjenci mieli dodatkową diagnozę (np. układowy toczeń rumieniowaty, zakażenie HIV, stan po transplantacji).</p> <p>Odnalezione dane:</p> <p>W analizie uwzględniono łącznie 17 artykułów: 3 artykuły (66 pacjentów) oceniające rytuksymab stosowany wraz z PEX i kortykosteroidami w leczeniu początkowym, 7 artykułów (119 pacjentów) oceniających stosowanie rytuksymabu w przypadku leczenia opornego TTP i 8 artykułów (57 pacjentów) oceniających stosowanie rytuksymabu pod kątem profilaktyki u pacjentów bezobjawowych z obniżoną aktywnością ADAMTS13 po wyleczeniu z ostrego epizodu, ale bez klinicznych dowodów na nawrót TTP.</p> <p>Wyniki przeglądu:</p> <p>U pacjentów z ostrym epizodem TTP, początkowe leczenie rytuksymabem, PEX i kortykosteroidami powodowało remisję u 90% pacjentów w czasie od 14 do 21 dni. Wykazano, że rytuksymab może również zmniejszać częstotliwość kolejnych nawrotów.</p> <p>U pacjentów z epizodem opornego na leczenie TTP, dodanie rytuksymabu do PEX i kortykosteroidów zwiększyło liczbę płytek krwi u 80% pacjentów i skróciło czas wymagany do uzyskania odpowiedzi w zakresie liczby płytek krwi. Leczenie rytuksymabem w krótkim czasie zmniejszyło częstotliwość nawrotów w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej, mogło również wpłynąć na opóźnienie wystąpienia nawrotów, lecz wymagałoby to potwierdzenia w długoterminowym okresie obserwacji.</p> <p>Wykazano, że profilaktyczne leczenie rytuksymabem może powodować mniej nawrotów TTP, chociaż okres obserwacji był dłuższy u pacjentów z grupy kontrolnej co zwiększało prawdopodobieństwo wykrywania nawrotu. W największym badaniu, u 30% pacjentów wystąpiła bezobjawowa zmniejszona aktywność ADAMTS13 podczas obserwacji po profilaktycznym stosowaniu rytuksymabu. U niektórych bezobjawowych pacjentów utrzymujące się odzyskiwanie aktywności ADAMTS13 nie występuje nawet po wielokrotnym leczeniu rytuksymabem.</p> <p>Zalecenia autorów przeglądu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sugerujemy, aby rytuksymab był brany pod uwagę przy początkowym leczeniu PEX i kortykosteroidami u pacjentów z ostrym epizodem TTP (poziom rekomendacji 2C). 2. Rekomendujemy stosowanie rytuksymabu u pacjentów z opornym epizodem TTP pomimo wcześniejszego stosowania PEX i kortykosteroidów (poziom rekomendacji 1C). 3. Odradzamy stosowanie rytuksymabu u pacjentów bezobjawowych, u których występuje poważny niedobór aktywności ADAMTS13, ale nie występują kliniczne objawy TTP (poziom rekomendacji 1C).
---	---	---

Tabela 10. Charakterystyka i wyniki porównawczych badań włączonych do przeglądu systematycznego Lim 2015

Badanie	Metodyka	Wyniki			
Początkowe leczenie TTP					
<p>Scully 2011</p>	<p>Typ badania: wielośrodkowe, otwarte, prospektywne, jednoramienne badanie z historyczną grupą kontrolną</p> <p>Metody: Pacjenci otrzymujący rytuksymab (obecna grupa) zostali porównani z pacjentami z historycznej grupy kontrolnej, którzy nie otrzymywali rytuksymabu.</p> <p>Populacja: Wcześniej nieleczeni pacjenci z nabytą TTP. Do grupy otrzymującej rytuksymab włączono 40 pacjentów (34 pacjentów z pierwszym epizodem TTP, 6 pacjentów z nawrotem) ≤ 3 dni od diagnozy. Do grupy historycznej otrzymującej standardową terapię włączono również 40 pacjentów (31 pacjentów z pierwszym epizodem TTP, 9 pacjentów z nawrotem).</p>		<p>Rytuksymab</p>	<p>Kontrola</p>	<p>P value</p>
<p>Mediana liczby PEX do uzyskania remisji</p>		<p>16,5 (4-34)</p>	<p>18 (6-92)</p>	<p>p=0,5</p>	
<p>Mediana dni hospitalizacji</p>		<p>16,5 (5-49)</p>	<p>20 (5-62)</p>	<p>p = NS</p>	
<p>Średnia liczba dni hospitalizacji</p>		<p>Rytuksymab skrócił czas hospitalizacji o 7 dni</p>			<p>p=0,04</p>
<p>Średni czas do wystąpienia nawrotu</p>		<p>4/37 (11%) 27 msc. (zakres 17-31)</p>	<p>21/38 (55%) 18 msc. (zakres 3-60)</p>	<p>p=0,001</p>	

	<p>Interwencja: rytuksymab 375 mg/m² / tydzień x 4 tygodnie + PEX 1-2x dziennie + metyloprednizolon 1 g/dziennie x 3 dni.</p> <p>Komparator (grupa historyczna): PEX + metyloprednizolon 1 g/dzień x 3 dni, następnie prednizon 1 mg/kg na dobę lub sam prednizon.</p>	<table border="1"> <tr> <td>Zgony</td> <td>3/40 (7,5%)</td> <td>2/40 (5,0%)</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź na rytuksymab</td> <td>68% pacjentów uzyskało liczbę płytek krwi >50 przed drugą infuzją</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> </table>	Zgony	3/40 (7,5%)	2/40 (5,0%)	NR	Odpowiedź na rytuksymab	68% pacjentów uzyskało liczbę płytek krwi >50 przed drugą infuzją	NA	NA																									
Zgony	3/40 (7,5%)	2/40 (5,0%)	NR																																
Odpowiedź na rytuksymab	68% pacjentów uzyskało liczbę płytek krwi >50 przed drugą infuzją	NA	NA																																
<p>Bezpieczeństwo</p> <p>Podczas gdy długotrwały efekt stosowania rytuksymabu pozostaje nieznany, profil bezpieczeństwa w porównaniu z innymi terapiami immunosupresyjnymi, w tym steroidami, cyklosporyną lub cyklofosfamidem, wydaje się być znacznie poprawiony. W trakcie badania nie stwierdzono poważnych komplikacji oraz nie wykazano wzrostu liczby zakażeń. Wystąpiły przypadki bólu w klatce piersiowej czasowo związane z infuzją rytuksymabu; jednak często trudno jest odróżnić działanie leku od choroby podstawowej (choć u 1 pacjenta wystąpił ból w klatce piersiowej podczas infuzji). Można się spodziewać, że zmniejszenie liczby limfocytów B może spowodować zwiększenie częstości zakażeń. Mimo że mediana poziomów CD19 była poniżej normalnego zakresu przez co najmniej 12 miesięcy, nie zaobserwowano wyraźnego wzrostu infekcji w tym okresie. Wcześniej wykazano usuwanie rytuksymabu podczas PEX i nie udało się osiągnąć wykrywalnych poziomów minimalnych przed następną infuzją, sugerując, że częstość infuzji w ostrej TTP może wymagać przeglądu.</p>																																			
Leczenie opornych epizodów TTP																																			
<p>Froissart 2012</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe, otwarte, prospektywne, jednoramienne badanie z historyczną grupą kontrolną</p> <p>Metody: Pacjenci otrzymujący rytuksymab (obecna grupa) zostali porównani z pacjentami z historycznej grupy kontrolnej, którzy otrzymywali leczenie standardowe.</p> <p>Populacja: Pacjenci z nabytą TTP, leczeni wcześniej za pomocą wymiany osocza i kortykosteroidów. Do grupy otrzymującej rytuksymab włączono 21 pacjentów (18 pacjentów z pierwszym epizodem TTP, 3 pacjentów z nawrotem). Do grupy historycznej otrzymującej standardową terapię włączono 53 pacjentów.</p> <p>Interwencja: rytuksymab 375 mg/m² podany 1 dnia diagnozy opornej TTP i PEX + kortykosteroidy podawane w dniach 3,7,14.</p> <p>Komparator (grupa historyczna): PEX 1-1,5 x objętość osocza + kortykosteroidy 1 mg/kg/dzień przez 3 tygodnie (jeśli nie ma aktywnego zakażenia).</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rytuksymab</th> <th>Kontrola</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Odzysk płytek krwi</td> <td>21/21 (100%), przez 35 dni</td> <td>41/53 (78%), przez 35 dni days</td> <td>p<0,02</td> </tr> <tr> <td>Czas trwania remisji</td> <td>12 ± 6,7 dni</td> <td>NR</td> <td>p=0,03</td> </tr> <tr> <td>Wymagana objętość osocza w celu uzyskania remisji</td> <td>891 ±402 mL/kg</td> <td>999 ± 583 mL/kg</td> <td>p=0,67</td> </tr> <tr> <td>Nawroty</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>• Do roku</td> <td>0/21 (0%)</td> <td>5/53 (9,4%)</td> <td>p=0,34</td> </tr> <tr> <td>• > 1 roku</td> <td>3/19 (15,8%)</td> <td>NR >1 roku</td> <td>p=0,68</td> </tr> <tr> <td>Aktywność ADAMTS13</td> <td colspan="2">Wyższa o 1,3,6,9 miesiąca w porównaniu z grupą kontrolną; brak różnic przy 12 miesiącach obserwacji</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table>		Rytuksymab	Kontrola	P value	Odzysk płytek krwi	21/21 (100%), przez 35 dni	41/53 (78%), przez 35 dni days	p<0,02	Czas trwania remisji	12 ± 6,7 dni	NR	p=0,03	Wymagana objętość osocza w celu uzyskania remisji	891 ±402 mL/kg	999 ± 583 mL/kg	p=0,67	Nawroty				• Do roku	0/21 (0%)	5/53 (9,4%)	p=0,34	• > 1 roku	3/19 (15,8%)	NR >1 roku	p=0,68	Aktywność ADAMTS13	Wyższa o 1,3,6,9 miesiąca w porównaniu z grupą kontrolną; brak różnic przy 12 miesiącach obserwacji		NR	
	Rytuksymab	Kontrola	P value																																
Odzysk płytek krwi	21/21 (100%), przez 35 dni	41/53 (78%), przez 35 dni days	p<0,02																																
Czas trwania remisji	12 ± 6,7 dni	NR	p=0,03																																
Wymagana objętość osocza w celu uzyskania remisji	891 ±402 mL/kg	999 ± 583 mL/kg	p=0,67																																
Nawroty																																			
• Do roku	0/21 (0%)	5/53 (9,4%)	p=0,34																																
• > 1 roku	3/19 (15,8%)	NR >1 roku	p=0,68																																
Aktywność ADAMTS13	Wyższa o 1,3,6,9 miesiąca w porównaniu z grupą kontrolną; brak różnic przy 12 miesiącach obserwacji		NR																																
<p>Bezpieczeństwo</p> <p>Nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem rytuksymabem. Żaden pacjent nie rozwinął hipogammaglobulinemii. W trakcie follow-up'u nie wystąpiły klinicznie istotne powikłania związane z zakażeniami.</p>																																			
Leczenie ciężkiego niedoboru ADAMTS13 podczas remisji klinicznej																																			
<p>Hie 2014</p>	<p>Typ badania: przekrojowe porównanie danych z wielu ośrodków, które leczyły pacjentów w remisji</p> <p>Metody: porównywano nawrót przed i po zastosowaniu początkowego leczenia rytuksymabem oraz pomiędzy pacjentami leczonymi RTX, a grupą kontrolną.</p> <p>Populacja: pacjenci z nabytym TTP, którzy przeżyli ponad rok obserwacji i u których aktywność ADAMTS13 wynosiła <10% podczas remisji klinicznej. Do grupy otrzymującej rytuksymab włączono 30 pacjentów, a do grupy kontrolnej 18 pacjentów.</p> <p>Interwencja: terapia rytuksymabem 375 mg/m² co tydzień przez 4 tygodnie, rozpoczęta 14,5 miesiącach (mediana) po ostatnim epizodzie TTP. U 10/30 (30%)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rytuksymab</th> <th>Kontrola</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Obliczony początkowy odsetek nawrotów</td> <td>16/30 (53%) pacjentów z wcześniejszym nawrotem TTP; mediana 2 epizodów w ciągu 54 miesięcy (IQR 33-63) = 0,57 nawrotów/ rok (przed zastosowaniem rytuksymabu)</td> <td>14/18 (78%) pacjentów z wcześniejszym nawrotem TTP; mediana 1 epizodu w ciągu 60 miesięcy (IQR 30-72) = 0,5 nawrotów / rok</td> </tr> </tbody> </table>		Rytuksymab	Kontrola	Obliczony początkowy odsetek nawrotów	16/30 (53%) pacjentów z wcześniejszym nawrotem TTP; mediana 2 epizodów w ciągu 54 miesięcy (IQR 33-63) = 0,57 nawrotów/ rok (przed zastosowaniem rytuksymabu)	14/18 (78%) pacjentów z wcześniejszym nawrotem TTP; mediana 1 epizodu w ciągu 60 miesięcy (IQR 30-72) = 0,5 nawrotów / rok																											
	Rytuksymab	Kontrola																																	
Obliczony początkowy odsetek nawrotów	16/30 (53%) pacjentów z wcześniejszym nawrotem TTP; mediana 2 epizodów w ciągu 54 miesięcy (IQR 33-63) = 0,57 nawrotów/ rok (przed zastosowaniem rytuksymabu)	14/18 (78%) pacjentów z wcześniejszym nawrotem TTP; mediana 1 epizodu w ciągu 60 miesięcy (IQR 30-72) = 0,5 nawrotów / rok																																	

<p>zastosowano rytuksymab podczas pierwszego epizodu TTP; u 9/30 (30%) powtórzono rytuksymab; 1 pacjent otrzymywał rytuksymab co 6 miesięcy</p> <p>Komparator: leczenie standardowe.</p>	<p>Nawroty (IQR), czas do nawrotu</p>	<p>Nawrót wystąpił u 3/30 (10%) w 14, 18, 43 miesiącu. Obliczona częstość nawrotów zmniejszyła się z 0,57 nawrotów / rok (0,46-0,7) do 0 nawrotów/rok (0-0,81) po RTX; P <0,01</p>	<p>Nawrót wystąpił u 7/18 (39%), u 3 pacjentów nawrót po 6 miesiącach; u 4 pacjentów > 12 miesięcy. Obliczona częstość nawrotów 0,5 nawrotów/rok w grupie kontrolnej vs 0 nawrotów / rok w grupie stosującej rytuksymab; P <0,01</p>
	<p>Aktywność ADAMTS13 (mediana) po pierwszej infuzji rytuksymabu</p>	<p>35% po 1 miesiącu, 46% (IQR 30-68%) po 3 miesiącach, zwiększona do 12 miesięcy; nie utrzymana u 5 pacjentów</p>	<p>NA</p>
	<p>Średni czas przeżycia bez nawrotu</p>	<p>P = 0,049; 9,3 lat w grupie kontrolnej, nieosiągnięty w leczeniu rytuksymabem</p>	
	<p>Leczenie dodatkowe</p>	<p>Tylko w grupie rytuksymabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> 9/30 (30%) pacjentów otrzymało dodatkowe podanie rytuksymabu podczas obserwacji; 1 pacjent otrzymywał ciągłe leczenie rytuksymabem co najmniej 6 miesięcy 5/30 pacjentów miało inne leczenie (dodatkowy rytuksymab, alemtuzumab, CSA, CPM, MMF, bortezomib, splenektomia). 	
<p>Bezpieczeństwo</p> <p>Czterech pacjentów (13%) w grupie 1 doświadczało działań niepożądanych związanych ze stosowaniem rytuksymabu. U 3 pacjentów zgłoszono łagodne reakcje nietolerancji, takie jak przemijające niedociśnienie, powierzchowna pokrzywka i arytmia zatokowa. Wszystkie objawy reagowały na terapię przeciwhistaminową i kortykosteroidy. U 1 pacjenta wystąpiła łagodna infekcja (róża). U jednego pacjenta, który otrzymał wielokrotne infuzje rytuksymabu, wystąpiła hipogammaglobulinemia bez powikłań zakaźnych. Nie odnotowano przypadku wieloogniskowej leukoencefalopatii.</p>			

CPM - cyklofosfamid; CSA - cyklosporyna A; IQR - zakres międzykwartylowy; MMF - mykofenolan mofetylu; NA - nie dotyczy; NR - nie raportowano; NS - nieistotne; PEX - wymiana osocza; TTP - zakrzepowa plamica małopłytkowa; VCR - winkrystyna.

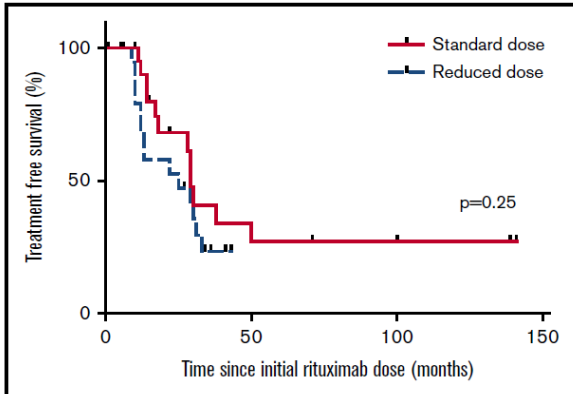
Tabela 11. Charakterystyka i wyniki badań prospektywnych opublikowanych po dacie wyszukania z publikacji Lim 2015

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Benhamou 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak informacji</p>	<p>Typ badania: prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe badanie II fazy z historyczną grupą kontrolną</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności rytuksymabu stosowanego w schemacie opartym na monitorowaniu zmniejszania liczby limfocytów B w zakrzepowej plamicy małopłytkowej w porównaniu ze standardowym schematem rytuksymabu.</p> <p>Metody: Pacjenci otrzymujący rytuksymab (obecna grupa) zostali porównani z pacjentami z historycznej grupy kontrolnej, w której oceniano standardowy schemat rytuksymabu.</p> <p>Populacja: Pacjenci z nabytą TTP, leczeni wcześniej za pomocą wymiany osocza. Rytuksymab w ocenianym schemacie zastosowano u 24 pacjentów, w historycznej grupie kontrolnej, standardowy schemat rytuksymabu podano u 22 pacjentów</p> <p>Interwencja: dwie infuzje rytuksymabu 375 mg/m² w ciągu 4 dni i trzecią dawkę w 115 dniu pierwszej infuzji, jeśli obwodowe komórki B były nadal wykrywalne.</p> <p>Komparator (grupa historyczna): 4 infuzje rytuksymabu w dawce 375 mg/m² w 1., 4., 8. i 15. dniu diagnozy</p>	<p>Skuteczność</p> <p>Zmniejszenie liczby limfocytów B było związane ze zwiększeniem stężenia anty-ADAMTS13 w surowicy i związane z odpowiedzią kliniczną.</p> <p>Trzech pacjentów zmarło po pierwszym podaniu rytuksymabu. U pozostałych pacjentów leczenie oparte na monitorowaniu liczby limfocytów B przyspieszyło remisję i odzyskiwanie aktywności ADAMTS13 w sposób podobny do standardowego schematu czterech infuzji rytuksymabu. Roczne przeżycie bez nawrotów było również porównywalne między obiema grupami.</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>W ostrej fazie choroby i podczas rocznej obserwacji nie odnotowano wyraźnego wzrostu liczby zdarzeń zakaźnych. Rzadko występowały objawy skórne, ból w klatce piersiowej i bóle kończyn dolnych, prawdopodobnie związane z podawaniem rytuksymabu, które ustąpiły, po zastosowaniu leczenia objawowego. U jednego pacjenta wystąpił przejściowy atak niedokrwienności, który mógł być</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
	<p>odpowiedzi nieoptymalnej (historyczna grupa rytuksymabu).</p>	<p>związany z chorobą podstawową. Żaden pacjent nie rozwinął hipogammaglobulinemii.</p> <p>Wnioski</p> <p>Schemat stosowania rytuksymabu oparty na monitorowaniu zmniejszania limfocytów B jest wykonalny i zapewnia porównywalne wyniki ze schematem czterech infuzji rytuksymabu. Ten schemat może stanowić nowy standard w leczeniu TTP.</p>
<p>Chen 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Typ badania: badanie prospektywne, jednoramienne historyczną grupą kontrolną</p> <p>Cel badania: zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu (RTX) w leczeniu pierwszego rzutu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP)</p> <p>Metody: Zbadano stężenie hemoglobiny, liczbę płytek krwi, poziomy schistocytów, poziom dehydrogenazy mleczanowej, aktywność ADAMTS13 i jego inhibitory oraz stosunek limfocytów B we krwi obwodowej. Rejestrowano liczbę wymian plazmowych (PEX), całkowitą objętość osocza, czas remisji, współczynnik nawrotów i działania niepożądane.</p> <p>Populacja: 14 nowozdiagnozowanych pacjentów z ostrą aTTP i / lub ciężkim niedoborem enzymu dezintegryny i metaloproteinazy zawierającej domeny podobne do trombospondyny-1. Mediana wieku wynosiła 40,5 lat (20-70 lat).</p> <p>Interwencja: RTX + standardowa terapia (wymiana osocza i kortykosteroidy) jako leczenie pierwszego rzutu. 11 pacjentów otrzymywało RTX (375 mg / m²) raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie z dodatkiem PEX i steroidów. Trzech pacjentów otrzymało RTX 375 mg / m² co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie ustalono stałą dawkę 100 mg tygodniowo przez następne 2 tygodnie.</p> <p>Komparator: brak</p>	<p>Skuteczność</p> <p>Mediana liczby PEX wynosiła 5 (2-17) sesji, a mediana całkowitej objętości osocza wynosiła 168,43 ml / kg (62,86-469,52 ml / kg). Pacjenci uzyskali remisję hematologiczną po medianie 15 dni (5-22 dni), średni czas trwania remisji immunologicznej wynosił 2 tygodnie (2-8 tygodni), a mediana czasu obserwacji wynosiła 13 miesięcy (3-61 miesięcy). Aktywność ADAMTS13 znacznie wzrosła po 2 tygodniach. Procent limfocytów B we krwi obwodowej zmniejszył się 1 tydzień po pierwszej dawce infuzji RTX w porównaniu ze stanem przed leczeniem zaczął stopniowo wzrastać 9 miesięcy później.</p> <p>Współczynnik przeżycia wolnego od zdarzeń z medianą 13 miesięcy obserwacji w całej kohorcie wyniósł 92,86%.</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Ciężkie działania niepożądane i nawracające TTP nie były obserwowane podczas leczenia i obserwacji, jednak jeden pacjent, który doznał remisji immunologicznej, zmarł z powodu ciężkiego zapalenia płuc 7 miesięcy później.</p> <p>Wnioski</p> <p>Chociaż badanie było ograniczone przez małą liczbą pacjentów, brak randomizacji i grupy porównawczej, wykazano potencjalne korzyści terapii RTX u pacjentów z ostrą TTP. RTX może być podawany jako leczenie pierwszego rzutu w celu obniżenia wskaźnika nawrotu pacjentów w długim okresie.</p>
<p>Clark 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Canadian Apheresis Group, Hoffman-LaRoche</p>	<p>Typ badania: seria przypadków, wieloośrodkowe badanie II fazy</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności rytuksymabu stosowanego u pacjentów z nawracającą lub oporną TTP.</p> <p>Metody: Sekwencyjne badanie serii 40 przypadków, II fazy. Pacjenci z 4 ośrodków, włączani pomiędzy 20 listopada 2008, a 28 grudnia 2012. Pacjenci byli monitorowani przez 12 miesięcy od włączenia. Rytuksymab był podawany wszystkim pacjentom wraz z premedykacją.</p> <p>Populacja: 40 pacjentów z TTP (20 pts z oporną postacią, 20 pts z nawracającą TTP), (50 pacjentów z postacią idiopatyczną), 54/60 pacjentów było leczonych wcześniej za pomocą wymiany osocza, 6/10 nie przeszło terapii PEX</p> <p>Interwencja: rytuksymab w 1, 2, 3 i 4 tygodniu w dawce 375 mg/m² (+ premedykacja: prednizon, difenhydramina, acetaminofen)</p>	<p>Skuteczność</p> <p>Całkowita odpowiedź w 8 tygodniu wystąpiła u 14 z 19 pacjentów z oporną TTP, a w 52 tygodniu 15 z 16 pacjentów pozostawało w remisji (1 pacjent został utracony, 1 pacjent nie odpowiadał na leczenie, a 3 pacjentów zmarło). Wśród pacjentów z nawracającą chorobą, 16/18 uzyskało całkowitą odpowiedź w 8 tygodniu i 18/18 w 52 tygodniu (1 pacjent został utracony, a 1 wycofał się z badania). 1 rok przeżyli wszyscy pacjenci z nawrotami i 85% pacjentów z opornością. Spośród 38/40 pacjentów, u których badano poziom ADMATS13 na początku badania, u 13/19 stwierdzono oporność i 10/19 nawrót z ADAMTS13 < 10% (typowe TTP). 6/19 pacjentów z opornością i 9/19 nawracających miało ADAMTS13 > 10% (inne m kroangopatie zakrzepowe, TMA). U pacjentów z typową oporną TTP w przeciwieństwie do pacjentów z innymi opornymi TMA i u wszystkich pacjentów z nawrotami leczonymi plazmaferezą i rytuksymabem, rzadziej raportowano odpowiedź na leczenie natomiast częściej raportowano zgony i nawroty.</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>W 8. tygodniu zgłoszono wiele mniejszych objawów niepożądanych (AE). Dwanaście zdarzeń niepożądanych wahało się od przejściowych objawów przeziębienia, pokrzywki i nudności, zakażeń dróg moczowych do ciężkich AE: zgonów związanych z zakażeniem grzybiczym. Dwoma</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
		najcięższymi działaniami niepożądanymi były zgony związane z sepsą. W stosunku do ciężkości choroby podstawowej pacjentów zdarzenia niepożądane były zasadniczo łagodne. Sepsa, w tym fungemia, pozostaje poważnym powikłaniem u pacjentów z wkluciem centralnym otrzymujących leczenie steroidowe i rytuksymabem. 3 odnotowane przypadki zgonu wskazują, że pacjenci z opornością (ADAMTS13 <10%) mogą odnieść korzyści z intensywnego nadzoru nad posocznicą (w tym zakażeniem grzybiczym) w ciągu pierwszych 8 tygodni i potencjalnym nawrotem po 24 tygodniach.

Tabela 12. Charakterystyka i wyniki dodatkowych badań dotyczących stosowania rytuksymabu w leczeniu TTP (badanie kohortowe i rejestry pacjentów)

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Westwood 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Typ badania: wieloośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe, rejestr pacjentów</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności rytuksymabu w zapobieganiu ostrej nawracającej TTP i porównanie efektów stosowania różnych schematów terapii.</p> <p>Populacja: 45 pacjentów z ostrą TTP (34 mężczyzn, 11 kobiet), 76 epizodów</p> <p>Interwencja: rytuksymab w 1, 2, 3 i 4 tygodniu w dawce: standardowej (375 mg/m² x 4), (n=24); zredukowanej (200 mg x 4), (n=19); średniej (500 mg x 4), (n=17), innej (100-1000 mg), (n=16)</p> <p>Komparator: brak</p> <p>Metody: Informacje dotyczące schematów przyjmowania rytuksymabu (dawka i ilość podań) były notowane dla wszystkich pacjentów, w sumie 76 epizodów. Przeprowadzono retrospektywną analizę wszystkich pacjentów z TTP, którzy otrzymywali rytuksymab w profilaktyce pomiędzy 2005 a 2016 rokiem, w 6 ośrodkach specjalizujących się w TTP. U wszystkich pacjentów oceniono odzysk poziomu ADAMTS13 i czas przeżycia bez terapii po profilaktyce. Oceniono także toksyczność terapii.</p>	<p>Skuteczność</p> <p>Pacjenci byli klasyfikowani jako obarczeni wysokim ryzykiem nawrotu TTP na podstawie spadku aktywności ADAMTS13 do 15% z prawidłowego zakresu. Przedprofilaktyczna mediana poziomu ADAMTS13 wynosiła 5% (zakres, <5% do 17%). Normalizacja ADAMTS13 wystąpiła u 78,9% pacjentów, a u 92,1% co najmniej częściowa odpowiedź (ADAMTS13 ≥30%); u 3 pacjentów nie wystąpiła odpowiedź.</p> <p>Przez medianę czasu 15 miesięcy (zakres, 1-141 miesięcy), wystąpiły tyko 3 nawroty TTP (2 z nich podostre) w grupie ze zmniejszoną dawką. Ponowne leczenie rytuksymabem wystąpiło w przypadku 50% epizodów pacjentów przy medianie czasu 17,5 miesięcy (zakres, 9-112 miesięcy) po wstępnej profilaktyce. Nie stwierdzono istotnej różnicy w medianie czasu przeżycia wolnego od leczenia w grupie otrzymującej dawkę standardową i w grupie pacjentów ze zredukowaną dawką (29 msc vs 25 msc).</p>  <p>Rysunek 1. Czas przeżycia bez leczenia u pacjentów otrzymujących profilaktykę standardową w porównaniu ze zmniejszoną dawką rytuksymabu</p> <p>Jednak obliczenie częstości ponownego leczenia w oparciu o czas obserwacji w każdej grupie wykazało, że pacjenci ze zmniejszoną dawką RTX mają ponad dwukrotnie większą częstość powtórzonego leczenia niż pacjenci otrzymujący standardową dawkę (odpowiednio 0,38 w porównaniu z 0,17 ponownymi epizodami leczenia w ciągu roku). Leczenie było ogólnie dobrze tolerowane, najczęściej były zgłaszane działania po niepożądane związane z infuzją. Terapia rytuksymabem jest skuteczna jako profilaktyka przy normalizacji ADAMTS13 i jest dodatkowym środkiem do zapobiegania ostrym nawrotom TTP u pacjentów z immunologicznym TTP.</p>

		<p>Wnioski: Badanie to podkreśla skuteczność rytuksymabu w profilaktyce, a także potencjalną różnicę w częstości ponownego leczenia różnymi schematami dawkowania rytuksymabu. Pacjenci otrzymujący leczenie niskimi dawkami wymagają ponownego leczenia wcześniej niż osoby otrzymujące standardową dawkę</p>																					
<p>Page 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>grant Hematology Research Fund of the University of Oklahoma Health Sciences Center and the Swiss National Research Foundation</p>	<p>Typ badania: rejestr pacjentów (Oklahoma TTP Registry)</p> <p>Cel badania: ocena wpływu dodania RTX do leczenia stosowanego w trakcie pierwszego epizodu TTP</p> <p>Populacja: 41 pacjentów włączonych do rejestru przy pierwszym epizodzie nabytej TTP (w okresie grudzień 2003-grudzień 2014).</p> <p>Interwencja: 4 cotygodniowe dawki RTX 375 mg/m² (+ PEX + kortykosteroidy)</p> <p>Komparator: brak RTX (+ PEX + kortykosteroidy)</p> <p>Metody: Z uwzględnionych 41 pacjentów czterech (10%) zmarło w trakcie pierwszego epizodu TTP. 16 (43%) z 37 pacjentów, którzy przeżyli otrzymali RTX podczas pierwszego epizodu TTP (z czego 14 pacjentów z powodu braku odpowiedzi na PEX i kortykosteroidy).</p>	<p>Skuteczność</p> <p>Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie cech demograficznych czy roku pierwszego epizodu pomiędzy pacjentami, którzy otrzymali RTX (n=16) oraz którzy go nie otrzymali (n=21).</p> <p>Jedyna znacząca różnica polegała na tym, że u pacjentów leczonych RTX wykonano więcej zabiegów PEX w dłuższym okresie czasu oraz otrzymali oni większą całkowitą dawkę kortykosteroidów, co odzwierciedla ich niewystarczającą odpowiedź na początkowe leczenie.</p> <p>Częstość nawrotów wśród pacjentów leczonych RTX była istotnie mniejsza niż wśród pacjentów nieleczonych RTX (p=0.009).</p> <div data-bbox="817 656 1428 1075"> <table border="1"> <caption>Approximate data from Figure 2 Kaplan-Meier survival plot</caption> <thead> <tr> <th>Years</th> <th>No rituximab (Survival)</th> <th>Rituximab (Survival)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>2.5</td> <td>0.85</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>5.0</td> <td>0.7</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>7.5</td> <td>0.5</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>10.0</td> <td>0.35</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>12.5</td> <td>0.35</td> <td>0.6</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Rysunek 2. Analiza Kaplana-Meiera dotycząca czasu do wystąpienia nawrotu u 16 pacjentów leczonych rytuksymabem i 21 pacjentów nieleczonych rytuksymabem w początkowym epizodzie TTP.</p>	Years	No rituximab (Survival)	Rituximab (Survival)	0.0	1.0	1.0	2.5	0.85	1.0	5.0	0.7	1.0	7.5	0.5	1.0	10.0	0.35	0.9	12.5	0.35	0.6
Years	No rituximab (Survival)	Rituximab (Survival)																					
0.0	1.0	1.0																					
2.5	0.85	1.0																					
5.0	0.7	1.0																					
7.5	0.5	1.0																					
10.0	0.35	0.9																					
12.5	0.35	0.6																					

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności rytuksymabu

- **Skuteczność praktyczna w opiniach ekspertów**

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Korsak - Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej

Skuteczność stosowania rituximabu u chorych w TTP Fakrouri [opis 11 przypadków] i Scully ocenili, w dwóch niezależnych badaniach, między 79% a 100%. Były to jednak opisy pojedynczych przypadków lub małe grupy badawcze, chociaż zostały potwierdzone w publikacjach wyników badań innych autorów.

W badanych grupach osiągnięto remisję utrzymującą się jeden rok a u 14 chorych utrzymywała się ponad 4 lata. Ponadto, stwierdzono znacząco niższą liczbę nawrotów u chorych leczonych leczniczą plazmaferezą połączoną z rituximabem w porównaniu z chorymi leczonymi tylko plazmaferezą. Rituximab był także skuteczny u chorych z TTP z prawidłowym stężeniem ADAMTS13 w przebiegu kolagenoz, transplantacji komórek krwiotwórczych, nowotworów lub leuków. Ten efekt stosowania leku wynikał z mechanizmu jego działania - obniżenia liczby aktywnych limfocytów B a tym samym ograniczenia syntezy cytokin. Chorzy otrzymywali raz w tygodniu standardową dawkę rituximabu (375 mg/m²) przez 4 tygodnie. Herbei i wsp. sugerują stosowanie rituximabu w przypadku przewlekłego TTP. Większość badanych grup chorych z TTP leczonych było rituximabem i plazmaferezami leczniczymi jednocześnie. Autorzy tych badań rekomendują stosowanie codziennych plazmaferez leczniczych, a następnie po 24-36h od zakończenia zabiegów włączenie rituximabu. Wczesne podanie rituximabu (po 7-14 zabiegach plazmaferezy) wydaje się być związane z szybką remisją u chorych z ostrą TTP oporną na leczenie plazmaferezami. Bresin i wsp. wykazali, że wyprzedzające leczenie rituximabem chorych z TTP i wysokim ryzykiem nawrotu z powodu utrzymującego się wysokiego miana przeciwciał anty-ADAMTS13 może być

skuteczne w utrzymaniu remisji. Ciekawe wnioski opublikowano po zakończonych³ wielośrodkowych randomizowanych badaniach ReSTART 113 chorych z TTP. Autorzy stwierdzili, że po pierwsze, bardzo trudno jest zrandomizować i zakwalifikować chorych do badań, ponieważ różny przebieg choroby i nie zawsze jednoznaczne rozpoznanie. Po drugie, bardzo mała liczba chorych z TTP wynikająca z częstości występowania choroby, a co za tym idzie brak doświadczenia lekarzy w rozpoznawaniu i leczeniu sugeruje ewaluację nowych metod leczenia TTP, podobnie jak w przypadku innych chorób. Po trzecie, brak możliwości, na podstawie przeprowadzonych badań, sformułowania wiarygodnych zaleceń dotyczących stosowania rituximabu w TTP. Wymaga to indywidualnego stanowiska ekspertów. Takie stanowisko ekspertów zostanie opublikowane przez Harpreet, Sparks i Matthew w *Nephrology Secrets* w styczniu 2019 r., że zalecane jest stosowanie rituximabu w przypadku pogorszenia stanu chorego w czasie stosowania leczenia pierwszej linii (plazmaferazy lecznicze); nawracającego TTP lub TTP opornego na leczenie plazmaferazami. W konkluzji, rituximab może stanowić opcję leczenia u chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie standardowe lub u których istnieje ryzyko nawrotów. W rzadkich przypadkach, w których plazmaferaza jest nieskuteczna, rituximab może być leczeniem alternatywnym.

Prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej

Rituximab: skuteczność 80-100%.

Dr hab. n. med. Marek Hus -Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii

- *MabThera (rituximab) lub jej biologiczne odpowiedniki jest przeciwciałem monoklonalnym anty CD20, którym dokonuje się immunosupresji lub immunoablacji dojrzałych limfocytów B odpowiedzialnych za autoreaktywność i produkcję przeciwciał anty ADAMTS13, których brak warunkuje proces mikrowykrzepiania i prowadzi do głębokiej małopłytkowości wu chorych z TTP.*

- *w 3-ciej lub czwartej linii immunosupresji*

Prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej

W Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej UDSK w Białymstoku leczono 1 dziecko z TTP z zastosowaniem rytuksymabu, po nieskutecznym stosowaniu plazmaferazy z glukokortykoidami. Przypadek został opisany w: Dakowicz L, Krawczuk-Rybak M Thrombotic thrombocytopenic purpura in a 15-year-old female .Klin Padiatr. 2013 Nov;225(6):362-3. doi: 10.1055/s-0033-1333750.

Zgodnie z danymi w piśmiennictwie zastosowanie w 2. linii terapii plazmaferazy + rytuksymab przy braku odpowiedzi na plazmaferazę + glukokortykoidy jest skuteczną metodą terapii, zapewniającą uzyskanie remisji choroby.

- **Skuteczność rytuksymabu w populacji pediatrycznej**

Dowody naukowe dotyczące stosowania rytuksymabu w populacji dziecięcej odnaleziono wyłącznie w postaci opisów pojedynczych przypadków, które ze względu na niski poziom wiarygodności naukowej nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.

Z uwagi na brak bardziej wiarygodnych danych naukowych dotyczących skuteczności rytuksymabu w populacji pediatrycznej, w ramach dodatkowych informacji przedstawiono podsumowanie wyników niesystematycznego przeglądu Mariani 2018 (w publikacji nie przedstawiono metodologii wyszukiwania i włączania badań), do którego włączono 11 publikacji przedstawiających łącznie 26 opisów przypadków dzieci z TTP leczonych rytuksymabem. Autorzy przeglądu zwrócili uwagę, że w literaturze istnieje niewiele doniesień wskazujących na stosowanie rytuksymabu jako środka pomocniczego w leczeniu opornego na leczenie lub nawracającego TTP u dzieci. Najczęstszą procedurą podczas nawrotu TTP dzieci jest PEX, a następnie podanie standardowej dawki rytuksymabu. Obserwowany u tych pacjentów odsetek remisji całkowitych wynosił od 82% do 100%, raportowano także indukowane przez rytuksymab zmniejszenie liczby limfocytów B prowadzące do długotrwałych remisji (mediana 7,7 lat, zakres: 2-12.7). Leczenie rytuksymabem było dobrze tolerowane, bez poważnych skutków ubocznych.

³ Badanie STAR (ReSTART) zostało przerwane (terminated) z powodu wolnego przebiegu rekrutacji pacjentów – w pierwszym roku przyjęto tylko 3 pacjentów; natomiast docelowo w badaniu miało uczestniczyć ponad 200 osób). Źródło: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00799773.

Rytuksymab u dzieci jako terapię prewencyjną stosowano w ośmiu pojedynczych przypadkach. Leczenie było dobrze tolerowane, po którym nastąpiła szybka normalizacja aktywności ADAMTS13. Monitorowanie ADAMTS13 kontynuowano co sześć miesięcy, wykazując stałe normalne poziomy ADAMTS13 po roku obserwacji.

Autorzy podkreślają, że długoterminowe działanie rytuksymabu u dzieci nie jest znane. W jednym z badań wykazano znacznie zwiększone ryzyko powikłań infekcyjnych związanych z leczeniem rytuksymabem u dzieci z chorobami immunologicznymi i onko-hematologicznymi, ale były one związane z podstawowym stanem. W tym przypadku wyraźnie wykazano, że regularne monitorowanie zarówno aktywności ADAMTS13, jak i poziomów inhibitorów ma ogromne znaczenie dla identyfikacji dzieci zagrożonych nawrotem. Rytuksymab jest skuteczną terapią zapobiegawczą, która pomaga w unikaniu następstw choroby i prowadzącą do wzrostu jakości życia społecznego dzieci.

Podsumowanie skuteczności klinicznej

Nie odnaleziono randomizowanych badań kontrolowanych, oceniających stosowanie rytuksymabu w populacji TTP, zidentyfikowano jednakże informację o próbie przeprowadzenia badania RCT o akronimie STAR (ReSTART), porównującego skuteczność rytuksymabu w leczeniu początkowym TTP w porównaniu z placebo. Badanie zostało przerwane z powodu wolnego przebiegu rekrutacji pacjentów do badania.

Brak jest prospektywnych badań, zaprojektowanych do porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji z komparatorem. Włączone do przeglądu badania porównawcze były badaniami obserwacyjnymi przeprowadzonymi na podstawie rejestru pacjentów z baz medycznych (Hie 2014, Page 2016, Westwood) lub prospektywnymi badaniami oceniającymi skuteczność rytuksymabu w porównaniu z historycznymi grupami kontrolnymi (Scully 2011, Froissart 2012, Benhamou 2016). 2 z badań włączonych do przeglądu były próbami jednoramiennymi (Chen 2017, Clark 2015).

Jako dowód naukowy o najwyższym dostępnym stopniu wiarygodności i odnoszący się do najszerzej populacji, należy uznać publikację Lim 2015. Dokonany w niej systematyczny przegląd literatury (uwzględniający porównawcze badania Scully 2011, Froissart 2012 oraz Hie 2014) wykazał, że u pacjentów z ostrym epizodem TTP, początkowe leczenie rytuksymabem, PEX i kortykosteroidami powodowało remisję u 90% pacjentów w czasie od 14 do 21 dni. Wykazano, że rytuksymab może również zmniejszać częstotliwość kolejnych nawrotów. Z kolei u pacjentów z epizodem opornego na leczenie TTP, dodanie rytuksymabu do PEX i kortykosteroidów zwiększyło liczbę płytek krwi u 80% pacjentów i skróciło czas wymagany do uzyskania odpowiedzi w zakresie liczby płytek krwi. Leczenie rytuksymabem w krótkim czasie zmniejszyło częstotliwość nawrotów w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej, może również wpłynąć na opóźnienie wystąpienia nawrotów, lecz wymagałoby to potwierdzenia w długoterminowym okresie obserwacji.

Autorzy przeglądu zwrócili uwagę, że pozostają istotne obawy dotyczące profilaktycznego stosowania rytuksymabu, ze względu na niewystarczający czas trwania obserwacji w badaniach i brak danych potwierdzających skuteczność takiej strategii stosowania RTX.

W badaniach Benhamou 2016 oraz Westwood 2017 oceniano alternatywne schematy stosowania rytuksymabu. W badaniu Benhamou 2016 wykazano, że schemat stosowania rytuksymabu oparty na monitorowaniu zmniejszania limfocytów B i podaniu 2 lub 3 infuzji RTX zapewnia porównywalne wyniki ze schematem czterech infuzji rytuksymabu. Z kolei w badaniu Westwood 2017 obliczono częstość ponownego leczenia w oparciu o czas obserwacji w każdej grupie, co wykazało, że pacjenci ze zmniejszoną dawką RTX (4 infuzje 100-200 mg) mają ponad dwukrotnie większą częstość powtórnego leczenia niż pacjenci otrzymujący standardową dawkę (4 infuzje 375 mg).

W badaniu Page 2016 wykazano, że częstość nawrotów wśród pacjentów leczonych RTX była istotnie mniejsza niż wśród pacjentów nieleczonych RTX ($p=0,009$).

W jednoramiennych badaniach Chen 2017, Clark 2015 wykazano potencjalne korzyści terapii RTX u pacjentów z ostrą TTP. RTX może być podawany jako leczenie pierwszego rzutu w celu obniżenia wskaźnika nawrotu pacjentów lub u pacjentów z nawrotem choroby pomimo wcześniejszego leczenia.

Odnalezione badania dotyczyły dorosłych pacjentów z nabytą zakrzepową plamicą małopłytkową. Dowody naukowe dotyczące stosowania rytuksymabu w populacji dziecięcej odnaleziono wyłącznie w postaci opisów pojedynczych przypadków, które ze względu na niski poziom wiarygodności naukowej nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono wyniki przeglądu Mariani 2018, do którego włączono 11 publikacji przedstawiających łącznie 26 opisów przypadków dzieci z TTP leczonych rytuksymabem.

6.3.2. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

U pacjentów leczonych produktem MabThera były raportowane bardzo rzadkie przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL MabThera przedstawiono poniżej. Ograniczono się do przedstawienia działań niepożądanych występujących bardzo często i często. W ChPL do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często $\geq 1/10$, często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$.

Według ChPL MabThera do najczęstszych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) raportowanych po zastosowaniu rytuksymabu zaliczono neutropenię, leukopenię, neutropenię z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączkę, dreszcze, osłabienie, ból głowy.

Tabela 13. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej produkt leczniczy MabThera [ChPL MabThera]

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli
	Często	posocznica, zapalenie płuc, infekcje z gorączką, półpasiec, zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, +ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, + trombocytopenia
	Często	niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, granulocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy
	Często	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój
Zaburzenia oka	Często	zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek
Zaburzenia serca	Często	zawał serca*, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności
	Często	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia polykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	świąd, wysypka, łysienie
	Często	pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy
	Często	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa
Badania diagnostyczne	Bardzo często	obniżony poziom IgG

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

EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu.

URPL

Odnaleziono 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu na stronie URPL. Ostatni komunikat z 8.11.2013 r. dotyczył wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera (rytuksymab). W komunikacie zawarto informację, że każdy pacjent przed rozpoczęciem leczenia lekiem MabThera powinien być poddany badaniu przesiewowemu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, a także że pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem, a pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (ale bez stwierdzonego aktywnego procesu chorobowego) przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych. Pacjenci ci powinni być monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Komunikat z 5.08.2011 r. dotyczył reakcji na wlew dożylny rytuksymabu. Zawarto w nim informację, że od czasu dopuszczenia rytuksymabu do obrotu, jako leku stosowanego w leczeniu RZS u chorych, którzy otrzymywali rytuksymab zgłaszano reakcje na wlew dożylny, prowadzące do zgonu. W związku z tym na 30 minut przed rozpoczęciem wlewu dożylnego produktu MabThera, pacjenta należy poddać premedykacji 100 mg metyloprednizolonu. Przed każdym wlewem dożylnym rytuksymabu należy zawsze zastosować premedykację lekiem przeciwbólowym/przeciwgorączkowym (np. paracetamol) oraz lekiem przeciwhistaminowym (np. difenhydraminę). Należy także ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje niepożądane o charakterze krążeniowo-oddechowym. W przypadku wystąpienia anafilaksji lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości czy reakcji na wlew dożylny należy natychmiast przerwać podawanie rytuksymabu oraz włączyć odpowiednie leczenie.

FDA

Odnaleziono komunikat z 25.09.2013 r. ws. nowych zaleceń dotyczących zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B przy stosowaniu leków hamujących układ immunologiczny i przeciwnowotworowych, w tym rytuksymabu. FDA zatwierdziła w tzw. Boxed Warning informację o ryzyku reaktywacji wirusa oraz konieczność zawarcia dodatkowych zaleceń dotyczących badań przesiewowych, monitorowania i postępowania z pacjentami przyjmującymi rytuksymab.

WHO

W bazie VigiBase najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (19 420), infekcje i zakażenia (13 541), zaburzenia krwi i układu chłonnego (10 199) zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (10 105) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (8 802).

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego MabThera. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Zdaniem eksperta klinicznego **dr hab. n. med. Marka Husa (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii)** ok. 30-40% chorych w postaci nawrotowej lub ze słabą reakcją na sterydoterapię i leki immunosupresyjne może odnieść obiektywne korzyści kliniczne ze stosowania rytuksymabu. Z kolei ryzyko terapii związane jest z pogłębieniem immunosupresji utrzymujące się do 6 miesięcy po immunoterapii przeciwciałem antyCD20. Ryzyko terapii związane jest również z reaktywacją wirusa WZW B, cytomegalii, Herpes, HTLV itp. Zdaniem **prof. dr hab. med. Jana Styczyńskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej)** relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii jest bardzo wysoka.

Prof. dr hab. med. Jolanta Korsak (Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej) w swojej opinii wskazuje, że trudno jednoznacznie określić relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania, ponieważ brak jest jednoznacznych dowodów na skuteczność metody. Dostępne dowody mają zbyt małe grupy badane, brak randomizacji, najczęściej są to opisy pojedynczych przypadków. Na podstawie analizy piśmiennictwa i publikowanych opinii ekspertów, oceniana technologia może stanowić opcję leczenia chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie standardowe lub u których występują częste nawroty.

Zdaniem eksperta klinicznego **prof. dr hab. n. med. Maryny Krawczuk-Rybak (Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej)** rytuksymab jest zazwyczaj dobrze tolerowany przez pacjentów; ostre objawy (hypotensja, gorączka) mają łagodny przebieg i nie wymagają zaprzestania leczenia,

występują najczęściej przy pierwszorazowym wlewie. Premedykacja, zwolnienie tempa przepływu prowadzą do ich ustąpienia. Rzadko obserwowane są ciężkie powikłania, jak leukoencefalopatia, ciężkie infekcje wirusowe (JC wirus, reaktywacja wirusa CMV, Hepatitis B), powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego, nerek, pneumonitis. Powikłania związane z plazmaferezą (26%) dotyczą: zakrzepu w cewniku centralnym, zakażenia cewnika, reakcji potransfuzyjnych.

8. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.07.2018 r. produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) jest refundowany w ramach programów lekowych:

- „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82, C 83)”, załącznik B.12.;
- „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, załącznik B.33.;
- „Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub Mikroskopowego Zapalenia Naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M 31.8)”, załącznik B.75.;
- „Leczenie rytuksymabem ciężkiej pęcherzycy odpornej na immunosupresję (ICD-10 L 10)”, załącznik B.91.

oraz w ramach katalogu C (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) – załącznik C.51. Lek wydawany jest pacjentom bezpłatnie.

W tabeli poniżej przedstawiono aktualnie refundowane prezentacje produktu MabThera.

Tabela 14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego							
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. po 10 ml	2 445,01	2 567,26	2 567,26	B.33.; B.12.; B.75.; B.91.	bezpłatny	0
MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg	1 fiol. po 11,7 ml	7 745,78	8 133,07	8 133,07	B.12.	bezpłatny	0
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	6 112,52	6 418,15	6 418,15	B.33.; B.12.; B.75.; B.91.	bezpłatny	0
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym							
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. po 10 ml	2 445,01	2 567,26	2 567,26	C.51.	bezpłatny	0

MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	6 112,52	6 418,15	6 418,15	C.51.	bezpłatny	0
--	------------------	----------	----------	----------	-------	-----------	---

Zgodnie z treścią zlecenia MZ, 4-tygodniowa terapia obejmuje podanie 4 fiolek produktu leczniczego MabThera zawierających 500 mg substancji czynnej. Standardowy schemat stosowania rytuksymabu w zakrzepowej płamicy małopłytkowej to 375 mg/m² 1 x/tydz. przez 4 tyg.

Agencja zwraca uwagę na nieścisłości w części wniosku dotyczącej informacji o sposobie dawkowania wnioskowanej technologii. **Określona we wniosku tygodniowa łączna dawka rytuksymabu wynosi 750 mg, natomiast zlecenie dotyczy zasadności finansowania produktu MabThera w dawce 500 mg (1 fiolka) na tydzień.** W zleceniu MZ nie przedstawiono kosztu ani sposobu finansowania pozostałych 250 mg/tydzień rytuksymabu, których zapotrzebowania nie pokrywa wnioskowana wielkość opakowania produktu MabThera. W zleceniu przedstawiono informację o złożeniu wniosku o pokrycie kosztów leku dla opakowania 100 mg. W związku z powyższym w tabeli 15 dokonano również przeliczeń danych kosztowych dla dawki 750 mg/tydzień.

Cena zbytu netto analizowanego produktu leczniczego przedstawiona w zleceniu jest [redacted] od ceny zbytu netto oszacowanej na podstawie cen widniejących na aktualnym Obwieszczeniu MZ oraz [redacted] ceny obliczonej na podstawie danych z komunikatów DGL za okres styczeń – grudzień 2017.

Prof. dr hab. med. Jolanta Korsak w swojej opinii zwraca również uwagę na wielkość opakowania ocenianej technologii – „stosowana dawka rytuksymabu to 375 mg/m² (opakowanie 500 mg), w przypadku normalnej osoby dorosłej może być trudno podzielna”.

Tabela 15. Dane kosztowe dla terapii produktem leczniczym MabThera/1 pacjenta

Dane kosztowe	MabThera/1 pacjent		
	Dane MZ – zlecenie	Obwieszczenie MZ	Dane DGL NFZ
Dawkowanie 500 mg tygodniowo			
Koszt tygodniowy			
Koszt netto 1 opakowania leku MabThera 500 mg (1 opakowanie x 1 fio ka 500 mg)*	[redacted]	6 112,52 PLN	4 768,19 PLN
Koszt 4 tygodniowy			
Koszt netto 4 opakowań leku MabThera 500 mg (4 opakowania x 1 fio ka 500 mg)	[redacted]	24 450,08 PLN	19 072,76 PLN
Dawkowanie 750 mg tygodniowo**			
Koszt NFZ pełnych opakowań, z uwzględnieniem waste			
Koszt tygodniowy			
Koszt netto 1 opakowania leku MabThera 500 mg (1 opakowanie x 1 fio lka 500 mg)* +	[redacted]	11 002,54 PLN	8 584,87 PLN
Koszt netto 2 opakowań leku MabThera 100 mg (2 opakowania x 2 fio lki 100 mg)***			
Koszt 4 tygodniowy			
Koszt netto 4 opakowań leku MabThera 500 mg (4 opakowania x 1 fio lka 500 mg)* +	[redacted]	44 010,16 PLN	34 339,49 PLN
Koszt netto 8 opakowań leku MabThera 100 mg (8 opakowań x 2 fio lki 100 mg)***			
Dawkowanie 750 mg tygodniowo**			
Koszt NFZ dla wykorzystanej ilość substancji, bez uwzględnienia waste			
Koszt tygodniowy			
Koszt netto 750 mg leku MabThera	[redacted]	9 168,75 PLN ****	7 156,28 PLN ****
Koszt 4 tygodniowy			
Koszt netto 3 000 mg leku MabThera	[redacted]	36 675,00 PLN ****	28 625,11 PLN ****

* We wniosku MZ założono stosowanie 1 fiołki tygodniowo produktu MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg (1 fioł. po 50 ml). Należy zaznaczyć, że wnioskowana fiołka 500 mg/tydzień nie pokrywa określonego we wniosku tygodniowego zapotrzebowania.

** Określona we wniosku łączna tygodniowa dawka rytuksymabu dla pacjenta wynosi 750 mg, a więc o 250 mg więcej niż wnioskowana 1 fiołka 500 mg tygodniowo. W ramach obliczeń własnych Agencja przedstawiła oszacowany koszt rytuksymabu dla tygodniowej dawki 750 mg.

*** Ze względu na fakt, że produkt MabThera jest dostępny we wnioskowanej postaci jedynie w dawce o stężeniu 500 i 100 mg, w obliczeniach Agencji założono, że do pokrycia zapotrzebowania 250 mg/tydzień rytuksymabu wykorzystany zostanie produkt MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg (2 fioł. po 10 ml). Tygodniowo wykorzystane zostałyby 2 opakowania leku w dawce 100 mg, zawierającego po 2 fiołki substancji czynnej w opakowaniu. Oznaczałoby to, że do pokrycia nieuwzględnionego we wniosku zapotrzebowania na 250 mg/tydzień rytuksymabu, konieczne byłoby poniesienie przez płatnika publicznego dodatkowego kosztu refundacji 400 mg rytuksymabu tygodniowo, z których niewykorzystane pozostałoby 150 mg leku po każdej infuzji. Do obliczeń wykorzystano dane kosztowe z obwieszczenia MZ oraz dane NFZ DGL.

**** Koszt za 1 mg rytuksymabu zgodny z obwieszczeniem MZ/komunikatem DGL NFZ wynosi 12,23 PLN/9,54 PLN zarówno dla opakowania 100 i 500 mg.

DGL – Departament Gospodarki Lekami NFZ

Należy mieć na uwadze również fakt, że rytuksymab może być stosowany w skojarzeniu i jest podawany w warunkach szpitalnych, co wpływa na wzrost kosztów takiej terapii. W ChPL MabThera zawarto informację, że rytuksymab powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Zaznaczono także, że przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamol i difenhydramina). U pacjentów, którzy nie otrzymują produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.

Na stronie EMA (European Medicines Agency) odnaleziono informację, iż obok produktu leczniczego MabThera zarejestrowanych jest sześć preparatów, których substancją czynną jest rytuksymab (tj. Blitzima, Ritemvia, Rituzena, Rixathon, Riximyo, Truxima wszystkie zarejestrowane w 2017 r.). Nie odnaleziono informacji na temat cen ww. leków. W przypadku wpisania na listę leków refundowanych biopodobnych produktów leczniczych zawierających rytuksymab, to zgodnie z art.13. ust. 2 Ustawy Refundacyjnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) ich urzędowa cena zbytu byłaby odpowiednio niższa od ceny preparatu MabThera.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Ffanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Rituximab&keywordSearch=Submit&searchType=inn&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics
[dostęp 17.08.2018 r.]

Wybór komparatorów

Jako terapie pierwszej linii leczenia zakrzepowej płamicy małopłytkowej, prof. dr hab. med. Jan Styczyński wymienia zabieg plazmaferezy i przetoczenie świeżo mrożonego osocza, sterydoterapię oraz leczenie przeciwpłytkowe. Z kolei prof. dr hab. med. Jolanta Korsak oraz prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak jako postępowanie ratujące życie w pierwszej linii leczenia wymieniają przede wszystkim plazmaferezę i sterydoterapię.

W wytycznych praktyki klinicznej oraz badaniach klinicznych, stosowanie rytuksymabu jest w strategii leczenia wymienione jednocześnie lub po zabiegu plazmaferezy i sterydoterapii, w związku z czym powyższe terapie nie stanowią względem siebie terapii alternatywnych.

Zgodnie z zapisami wytycznych oraz opiniami ekspertów, we wnioskowanym wskazaniu stosowana jest również winkrystyna oraz leczenie immunosupresyjne: azatiopryna, cyklofosamid, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu. Biorąc pod uwagę fakt, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do rytuksymabu dla pacjentów z TTP, należy wskazać, że wyżej wymienione technologie nie mogą zostać uznane za komparatory dla wnioskowanej terapii, ze względu na fakt, iż są one refundowane we wskazaniu pozarejstracyjnym obejmującym choroby autoimmunologiczne. Winkrystyna jest natomiast refundowana w ramach chemioterapii i zasadnym wydaje się przyjęcie, iż istnieje możliwość jej zastosowania w analizowanym wskazaniu, jako wskazaniu pozarejstracyjnym.

Zgodnie z ustawową definicją, ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”.

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie kosztów stosowania rytuksymabu i procedury pozaustrojowej filtracji osocza (plazmaferezy), która została wymieniona przez ekspertów i wytyczne praktyki klinicznej jako technologia powszechnie stosowana w TTP, również łącznie z rytuksymabem. Plazmafereza jest procedurą medyczną finansowaną aktualnie ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, dlatego też nie stanowi

dla rytuksymabu technologii alternatywnej zgodnej z ustawową definicją, jednakże Agencja zdecydowała się na przedstawienie zestawienia kosztów technologii.

Tabela 16. Dane kosztowe dla technologii ocenianej i opcjonalnej

Dane kosztowe [PLN]	MabThera (rytuksymab)*	Procedura pozaustrojowej filtracji osocza (plazmafereza)**
Koszt tygodniowej terapii*	██████████	28 392,00 PLN ***
Koszt 4-tygodniowej terapii*	██████████	

* Uwzględniono oszacowany przez Agencję koszt rytuksymabu dla łącznej dawki 750 mg tygodniowo (do obliczeń wykorzystano dane z tabeli 15 dotyczące kosztu NFZ uwzględniającego pełne opakowania leku).

** Koszty ustalono zgodnie z załącznikiem 1b i 1c do zarządzenia 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne. W zarządzeniu uwzględniono substytucje do 3 000 ml (koszt zabiegu plazmaferezy z hospitalizacją 4 056 PLN. Podczas zabiegu plazmaferezy objętość wymienianego osocza wynosi 40–50 mL kg⁻¹ masy ciała, co w przypadku osoby ważącej 70 kg stanowi 2800–3500 ml. (źródło: Szczekliak 2013).

*** W obliczeniach przyjęto wykonanie 7 zabiegów plazmaferezy, zgodnie z opinią eksperta oraz publikacją Szczekliak 2013, w której wskazano, że jest to średnia, liczba zabiegów przypadających na 1 chorego.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Liczebność populacji docelowej przyjęto na podstawie opinii ekspertów. Dr hab. n. med. Marek Hus (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii), oszacował roczną liczbę pacjentów z TTP na 10-50 osób. Z kolei prof. dr hab. n. med. Jolanta Korsak - Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej oraz prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej powołali się na częstość zachorowań w przedstawianą piśmiennictwie zagranicznym określaną na 3,7-11 przypadków TTP/mln/rok. Prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej) podaje, że występowanie TTP szacuje się na 2 przypadki / 1 mln dzieci i dorosłych, z czego u 10 procent nie udaje się osiągnąć efektu leczenia, a u 30% - dochodzi do nawrotu choroby, co stanowić może grupę pacjentów, u których wskazaniem jest zastosowanie plazmaferezy + rytuksymab.

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Korsak, zwraca ponadto uwagę, że brak polskich statystyk, dotyczących częstości zachorowań na TTP, a ok 30 % z 11 przypadków TTP/mln/rok będzie odpowiadało obecnym wskazaniom dla ocenianej technologii (30% - opornych na stosowane leczenie standardowe lub zagrażające nawrotu).

Do oszacowania wpływu refundacji rytuksymabu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, wykorzystano wartość 10 pacjentów z TTP rocznie jako wariant minimalny oraz wartość 127 pacjentów (30% z 11 pacjentów TTP/mln/rok)⁴ jako wariant maksymalny.

Czas trwania terapii przyjęto za zleceniem MZ – 4 tygodnie. Nie dokonano oszacowań kosztów rocznej terapii ze względu na bardzo niskie prawdopodobieństwo prowadzenia terapii rytuksymabem w sposób przewlekły.

Tabela 17. Wpływ na budżet płatnika na podstawie liczebności pacjentów uzyskanej od eksperta klinicznego

Koszty	MabThera
Liczba pacjentów w skali roku	10-127
Koszt 4-tygodniowej terapii rytuksymabem (wartości minimalne)*	██████████
Koszt 4-tygodniowej terapii rytuksymabem (wartości maksymalne)*	██████████

* Uwzględniono oszacowany przez Agencję koszt rytuksymabu dla łącznej dawki 750 mg tygodniowo (do obliczeń wykorzystano dane z tabeli 15 dotyczące kosztu NFZ uwzględniającego pełne opakowania leku).

Oszacowany koszt 4-tygodniowej terapii rytuksymabem z perspektywy płatnika publicznego wyniesie ██████████

⁴ według aktualnych danych GUS, w 2017 r. liczba ludności Polski wyniosła 38 434

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net/>,
- <http://guidance.nice.org.uk/CG>,
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>,
- <http://www.english.prescriber.org>,
- <http://kce.fgov.be>,
- <http://www.nzgg.org.nz>,
- <http://www.sign.ac.uk>,
- <http://www.guideline.gov>,
- <https://www.esmo.org/>,
- <https://www.nccn.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.08.2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Rekomendacje towarzystw naukowych wskazują, że rytuksymab jest szeroko stosowany w praktyce klinicznej u pacjentów z oporną na leczenie TTP. RTX można rozważyć również jako część terapii inicjującej jeśli pacjent ma zaburzenia kardiologiczne lub neurologiczne (związane ze słabymi prognozami).

Wytyczne praktyki klinicznej wymieniają rytuksymab jako opcję terapeutyczną, zalecaną do stosowania w przypadku oporności/nawrotu TTP pomimo wcześniejszego stosowania plazmaferezy (wymiany osocza, PEX). Terapia rytuksymabem może być również dołączona do terapii PEX i kortykosteroidami.

Oprócz rytuksymabu w leczeniu opornej lub nawracającej TTP jest ponadto możliwość zastosowania cyklofosfamid, winkrystyny lub cyklosporyny.

Tabela 18. Przegląd interwencji według wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>BCSH (British Committee for Standards in Haematology) 2012</p>	<p>Według wytycznych rytuksymab może być stosowany w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RTX powinien być rozważony przy przyjęciu, w połączeniu z PEX i steroidami w ostrej idiopatycznej TTP z neurologicznymi/kardiologicznymi patologiami, które są związane z wysoką śmiertelnością. (1B). • Pacjentom z oporną lub nawracającą TTP o podłożu immunologicznym powinna zostać zaoferowana terapia RTX. (1B). • W opornej TTP można rozważyć większą częstotliwość PEX i dodatek rytuksymabu. (1B). • Zwiększona plazmafereza i/lub terapia rytuksymabem są leczeniem z wyboru w nawracającej chorobie. (1B). • Terapia rytuksymabem może być rozważana u pacjentów z udokumentowaną redukcją aktywności ADAMTS13 do <5%. (1B). • RTX może być rozważony w opornej TTP związanej z HIV. (2B). <p>W rekomendacji wykorzystano skalę GRADE.</p> <p>1A- silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody, 1B- silna rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody, 1C- silna rekomendacja, słabej lub bardzo słabej jakości dowody, 2A- słaba rekomendacja, wysokiej jakości dowody, 2B- słaba rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody, 2C- słaba rekomendacja, słabej lub bardzo słabej jakości dowody.</p>

<p>NHS (Norfolk & Norwich University Hospital, NHS Foundation Trust) 2016</p>	<p>Istnieje wiele opcji terapii opornej na leczenie nawrotowej TTP. Należą do nich cyklosporyna, winkrystyna i rytuksymab (do zatwierdzenia przez D&T*). Rytuksymab podaje się w dawce 375 mg/m² raz w tygodniu przez cztery tygodnie. Powinien on być podawany natychmiast po zakończeniu plazmaferezy. Należy zachować odstęp 24h następną plazmaferezę.</p> <p>Pomocnicza terapia</p> <p>RTX można rozważyć jako część terapii inicjującej jeśli pacjent ma zaburzenia kardiologiczne lub neurologiczne (związane ze słabymi prognozami).</p>
<p>JSH (The Japanese Society of Hematology) 2017</p>	<p>Pacjenci z oporną na leczenie TTP i u pacjentów z wczesnym nawrotem</p> <p>Jeśli liczba płytek krwi nie wzrosnie do 50 000 / μL po pięciu sesjach wymiany osocza lub liczba płytek krwi zmniejszy się do <50 000 / μL po początkowym przywróceniu do > 150 000 / μL, lekarz powinien rozważyć rytuksymab w połączeniu z plazmaferezą (1B). Pacjenci z podwyższonym mianem inhibitora ADAMTS13 często nie reagują na plazmaferezę, dlatego konieczne jest dodatkowe stosowanie rytuksymabu. Chociaż rytuksymab nie jest zapewniany przez japońskie ubezpieczenie zdrowotne w leczeniu TTP, jest rekomendowany z siłą dowodów 1, ponieważ jest szeroko stosowany w praktyce klinicznej u pacjentów z oporną na leczenie TTP.</p> <p>Oprócz rytuksymabu w leczeniu opornej lub nawracającej TTP zwykle stosuje się terapię cyklofosfamidem, winkrystyną lub cyklosporyną. Jednak nie zawsze są one skuteczne.</p>

* Drug & Therapeutics Department (National Health Service)

Tabela 19. Opinie ekspertów – interwencje obecnie stosowane w Polsce

Ekspert	Dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Prof. dr hab. Jan Styczyński - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Dr hab. n. med. Jolanta Korsak, prof. nadzw - Kierownik Zakładu Transfuzjologii Klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Maryna Krawczuk-Rybak- Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
<p>Interwencje stosowane obecnie</p>	<p>„wymienne plazmaferezy z kompensacją świeżo mrożone osocze (FFP) do uzyskania normalizacji liczby płytek</p> <p>Dodatkowo 4-5 zabiegów w konsolidacji w celu uzyskania trwałych odległych efektów wynikających z tej procedury</p> <p>- leczenie immunosupresyjne z uwagi na autoimmunizację i obecność przeciwciał anty ADAMTS 13”</p>	<p>„osocze, plazmafereza, steroidy, leki przeciwplatekcyjne (jako terapia pierwszej linii)”</p>	<p>[...] Standardowym leczeniem autoimmunologicznej TTP w Polsce jest wykonywanie codziennych plazmaferez, dla których racjonalnym wskazaniem jest obniżenie miana przeciwciał anty-ADAMTS 13 i możliwych substancji proagregacyjnych. Wprowadzenie plazmaferez do leczenia spowodowało znaczne zmniejszenie śmiertelności w TTP z niemalże 100% do 25%. Stosowane obecnie leczenie:</p> <p>1) Leczenie pierwszej linii - poprzedzone szybką diagnozą i postępowaniem ratującym życie. - plazmaferezy lecznicze - wskazane jako postępowanie urgensowe (1,5 x objętości osocza wymieniana w przypadku pierwszej procedury, następne 1 x objętość osocza, procedury powtarzane codziennie do czasu wzrostu liczby płytek krwi >150 tys. i poprawy stanu chorego (na podstawie własnych doświadczeń)</p> <p>2) Leczenie drugiej linii - glikokortykosteroidy w wysokich dawkach - racjonalnym wskazaniem do ich stosowania jest autoimmunologiczne podłoże TTP. Skuteczność glikokortykosteroidów w leczeniu TTP jest oceniana jako słaba - przetoczenia osocza - tylko w oczekiwaniu na pierwszy zabieg plazmaferezy; w postaci wrodzonej TTP</p>	<p>1.plazmafereza + prednizon lub metyloprednizon (przy braku reakcji na prednizon) 2.plazmafereza + rituksymab przy braku efektów powyższego leczenia lub nawrocie objawów zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) – szpital dotychczas ponosił koszty terapii rituksymabem 3. w przypadku oporności na w/w leczenie – inne leki immunosupresyjne (cyklosporyna, mykofenolan mofetilu, winkrystyna, cyklofosfamid)</p>

			<p>- splenektomia - obecnie tę metodę rezerwuje się dla chorych opornych na terapię wymianami osocza. Może ona eliminować komórki B, produkujące przeciwciała skierowane przeciwko ADAMTS13</p> <p>- leczenie immunosupresyjne</p> <ul style="list-style-type: none"> • winkrystyna • cyklosporyna A <p>- rituximab - postępowanie „off label”, preparat zawiera przeciwciała mononuklearne skierowane przeciwko CD20 na limfocytach B. Może on spowodować zmniejszenie miana inhibitora ADAMTS13 i wzrost aktywności proteazy. Rekomendowany jest dla chorych nieodpowiadających na leczenie plazm aferezami oraz z ryzykiem nawrotów.</p>	
Interwencje najtańsze	„sterydoterapia (pulsy sterydowe z leczeniem podtrzymującym 1mg PDN/kg masy ciała przez 4-6 tygodni, z powolną redukcją dawki prednizonu)”	„steroidy (jako terapia pierwszej linii)”	Najtańszą technologią medyczną stosowaną w Polsce w leczeniu TTP są glikokortykosteroidy w dużych dawkach - prednizon lub metyloprednizon. Mogą być skuteczne u chorych bez niewydolności narządowej. Wg. Scully i wsp. 55% tych chorych odpowiada na leczenie glikokortykosteroidami w ciągu 48-72 godz.	Najtańszą metodą terapii jest zastosowanie plazmaferezy i glukokortykoidów, jednak nie zawsze jest skuteczna oraz znacznie częściej występują nawroty objawów TTP. (u ok.30%)
Interwencje najskuteczniejsze	„-plazmaferezy wymienne z kompensacją świeżym mrożonym osoczem -leczenie immunosupresyjne: sterydoterapia, azathiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, mykofenolan mofetylu immunoablacja p.ciałem anty CD20”	„W terapii drugiej linii (postaciach opornych) zalecany jest rituximab (MabThera), gdyż daje najwyższy wskaźnik odpowiedzi i najmniejszy odsetek nawrotów.”	<p>Technologią uważaną za najskuteczniejszą stosowaną jako standard leczenia w Polsce jest jak najszybsze rozpoczęcie zabiegów plazmaferezy leczniczej. Efektywność zabiegów po raz pierwszy została opisana w 1977 r. i znacznie poprawiła przeżywalność chorych z TTP z 10 do ponad 80%. Następnie skuteczność plazmaferezy potwierdzono w wielu badaniach randomizowanych.</p> <p>Zabiegi plazmaferezy wykonywane są codziennie z wymianą co najmniej jednej objętości osocza chorego. Jako płyn uzupełniający stosowane jest osocze od zdrowych dawców. Jest to procedura ratująca życie i powinna zostać przeprowadzona nawet wtedy, gdy rozpoznanie jest niepewne. Zabiegi usuwają multimery czynnika von Willebranda i nabyte przeciwciała skierowane przeciwko ADAMTS13. Dodatkowo przetaczane, w uzupełnieniu, osocze uzupełnia deficyt proteazy.</p>	Przyczyną TTP jest brak lub znaczny niedobór proteazy ADAMTS13 w wyniku działania cytokin i autoprzeciwciał produkowanych przez limfocyty B. Prowadzi to do powstawania agregatów płytkowych, małopłytkowości. Mikrozakrzepy powstają w naczyniach włosowatych, małych tętniczkach; głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, nerkach, sercu, jelitach. Pierwszą linią terapii jest zastosowanie plazmaferezy i glukokortykoidów, co powoduje usuwanie dużych multimetrów czynnika von Willebranda, dostarczenie aktywnej proteazy ADAMTS13 oraz usuwanie autoprzeciwciał dla ADAMTS13. Leczenie to przyczyniło się do znaczącego obniżenia śmiertelności pacjentów (z 90% do ok.10-20%).Jednak u części pacjentów (10-20%) nie obserwuje się zadawalającej odpowiedzi na leczenie (wzrost liczby płytek przez 2 kolejne dni, obniżenie wartości LDH), a u ok.1/3 pacjentów dochodzi do nawrotu objawów. Kolejną linią terapii jest zastosowanie plazmaferezy + rytuksymabu, co prowadzi do eliminacji przeciwciał anty-ADAMTS13.

<p>Interwencje rekomendowane</p>	<p>„plazmaferezy wymienne osocza z kompensacją FFP oraz immunosupresja”</p>	<p>„Rituximab.”</p>	<p>Postępowaniem rekomendowanym w Polsce w leczeniu zakrzepowej plamicy małopłytkowej wg. Górską-Kosicka M. i Windyga J.</p> <p>- plazmafereza lecznicza - jako postępowanie z wyboru. Zabiegi codzienne, w przypadku postaci opornych z uszkodzeniem narządów - dwa razy/dobę</p> <p>Eksperti zalecają kontynuowanie zabiegów plazmaferezy leczniczej co najmniej przez 2 dni po uzyskaniu remisji, definiowanej poprzez wzrost liczby płytek krwi powyżej 150 tys.</p> <p>- terapia pomostowa, jeżeli nie ma możliwości natychmiastowego włączenia plazmaferez, przetoczenia świeżo mrożonego osocza w dawce 25 ml/kg m.c.</p> <p>- w celu trwałej eliminacji przeciwciał p/ADAMTS13 kojarzy się plazmaferezy z lekami immunosupresyjnymi, w pierwszej linii z glikokortykosteroidami: metyloprednizolon 1.0 g/dobę iv przez 3 dni lub prednizon 1 mg/kg m.c./dobę po przez 6 tygodni lub stosuje się leki immunomodulujące tj. cyklofosfamid, cyklosporyna, winkrystyna, np. pulsy z cyklofosfamidu w dawce 500-700 mg/m² w odstępach 7-14 dniowych (3-6 pulsów).</p>	<p>Rekomendowane jest postępowanie opisane powyżej, tj. w 1. linii plazmafereza + glukokortykoidy, natomiast w 2. linii- plazmafereza + rytuksymab. Doniesienia z badań prowadzonych wśród dorosłych wskazują, iż zastosowanie plazmaferezy + rytuksymab już w pierwszej linii prowadzi do wcześniejszej i bardziej trwałej remisji. Brak jest referencji u dzieci, obserwacje oparte o analizę przypadków klinicznych (Wieland I et al. Long-term Remission of Recurrent Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) After Rituximab in Children and Young Adults. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2015;62:823-829).</p> <p>U osób dorosłych zalecenia i sposób postępowania zawarte w: 1. Zawilska K, Windyga J, Undas A: Zaburzenia hemostazy, w <i>Interna</i> pod redakcją A. Szczeklika <i>Medycyna Praktyczna</i> 2011. 2. Górską-Kosicka M, Windyga J: Zakrzepowa plamica małopłytkowa, i zespół hemolityczno- mocznicowy. w <i>Hematologia</i> pod redakcją T. Robaka i K. Warzochy. <i>Via Medica</i> 2016.</p>
---	---	---------------------	---	---

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
Scully 2011	Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, Machin SJ. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i> . 2011 Aug 18;118(7):1746-53. NCT00937131. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00937131
Froissart 2012	Froissart A, Buffet M, Veyradier A, Poullin P, Provôt F, Malot S, Schwarzingler M, Galicier L, Vanhille P, Vernant JP, Bordessoule D, Guidet B, Azoulay E, Mariotte E, Rondeau E, Mira JP, Wynckel A, Clabault K, Choukroun G, Presne C, Pourrat J, Hamidou M, Coppo P; French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. <i>Crit Care Med</i> . 2012 Jan;40(1):104-11. NCT01554514. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01554514
Hie 2014	Hie M, Gay J, Galicier L, Provôt F, Presne C, Poullin P, Bonmarchand G, Wynckel A, Benhamou Y, Vanhille P, Servais A, Bordessoule D, Coindre JP, Hamidou M, Vernant JP, Veyradier A, Coppo P; French Thrombotic Microangiopathies Reference Centre. Preemptive rituximab infusions after remission efficiently prevent relapses in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i> . 2014 Jul 10;124(2):204-10.
Benhamou 2016	Benhamou Y, Paintaud G, Azoulay E, Poullin P, Galicier L, Desvignes C, Baudel JL, Peltier J, Mira JP, Pène F, Presne C, Saheb S, Deligny C, Rousseau A, Féger F, Veyradier A, Coppo P; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter noncomparative study. <i>Am J Hematol</i> . 2016 Dec;91(12):1246-1251. NCT00907751. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00907751
Chen 2017	Chen H, Fu A, Wang J, Wu T, Li Z, Tang J, Shen H, Zhu J, Li J, Zhu Q, Qing L. Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>J Int Med Res</i> . 2017 Jun;45(3):1253-1260.
Clark 2015	Clark WF, Rock G, Barth D, Arnold DM, Webert KE, Yenson PR, Kelton JG, Li L, Foley SR; members of Canadian Apheresis Group. A phase-II sequential case-series study of all patients presenting to four plasma exchange centres with presumed relapsed/refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with rituximab. <i>Br J Haematol</i> . 2015 Jul;170(2):208-17.
Westwood 2017	Westwood JP, Thomas M, Alwan F, McDonald V, Benjamin S, Lester WA, Lowe GC, Dutt T, Hill QA, Scully M. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. <i>Blood Adv</i> . 2017 Jun 26;1(15):1159-1166.
Page 2016	Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Rituximab reduces risk for relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i> . 2016 Jun 16;127(24):3092-4.
STAR (ReSTART)	NCT00799773. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct00799773
Badania wtórne	
Lim 2015	Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. <i>Blood</i> . 2015 Mar 5;125(10):1526-31.
Tun 2012	Tun NM, Villani GM. Efficacy of rituximab in acute refractory or chronic relapsing non-familial idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review with pooled data analysis. <i>J Thromb Thrombolysis</i> . 2012 Oct;34(3):347-59.
Elliott 2009	Elliott M.A., Heit J.A., Pruthi R.K., Gastineau D.A., Winters J.L., Hook C.C. Rituximab for refractory and or relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura related to immune-mediated severe ADAMTS13-deficiency: A report of four cases and a systematic review of the literature. <i>Eur J Haematol</i> . 2009 Oct;83(4):365-72.
George 2006	George JN, Woodson RD, Kiss JE, Kojouri K, Vesely SK. Rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura: a proposed study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network with a systematic review of rituximab therapy for immune-mediated disorders. <i>J Clin Apher</i> . 2006 Apr;21(1):49-56.

Rekomendacje kliniczne	
BCSH 2012	Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol. 2012 Aug;158(3):323-35.
NHS 2016	NNUH NHS. Trust Guideline for the Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) in adults. http://www.nnuh.nhs.uk/publication/download/thrombotic-thrombocytopenic-purpura-ca2010v8/
JSH 2017	Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Ueda Y, Higasa S, Moriki T, Yagi H, Miyata T, Murata M; For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour, and Welfare Sciences Research Grants. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. Int J Hematol. 2017 Jul;106(1):3-15.
Pozostałe publikacje	
Szczeklik 2016	Gajewski P, Interna Szczeklika 2016. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2016.
Górska-Kosicka 2017	Górska-Kosicka M, Windyga J. Praktyczne aspekty diagnostyki i leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Hematologia 2017;8(1):12-19.
ChPL MabThera	Charakterystyka Produktu leczniczego MabThera
Verbraecken 2015	Verbraecken J. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study, 2006, Volume 55, Issue 4, Pages 515–524
Mariani 2018	Mariani S, Trisolini SM, Capria S, Moleti ML, Chisini M, Ferrazza G, Bafti MS, Limongiello MA, Miulli E, Peyvandi F, Foà R, Testi AM. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in a child: rituximab to prevent relapse. A pediatric report and literature review. Haematologica. 2018 Mar;103(3):e138-e140.
Szczeklik 2013	Szczeklik W, Wawrzycka K, Włodarczyk A, Powikłania u chorych leczonych metodą plazmaferezy na oddziale intensywnej terapii, Anestezjologia Intensywna Terapia 2013, tom 45, numer 1, 8–15.

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 08.08.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Rituximab [MeSH]	11 892
2	Rituximab [Title/Abstract]	17 461
3	MabThera [Title/Abstract]	170
4	IDEC-C2B8 [Title/Abstract]	54
5	IDEC C2B8 [Title/Abstract]	54
6	GP2013 [Title/Abstract]	7
7	Rituxan [Title/Abstract]	282
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	19 714
9	thrombotic thrombocytopenic purpura [MeSH]	4 286
10	thrombotic thrombocytopenic purpura [Title/Abstract]	4 228
11	TTP [Title/Abstract]	7 278
12	Moschcowitz syndrome [Title/Abstract]	29
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	10 362
14	#8 AND #13	387
	LIMIT: English OR Polish	334

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 08.08.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Rituximab /exp	59 586
2	Rituximab [ab,kw,t]	35 665
3	MabThera [ab,kw,ti]	344
4	IDEC-C2B8 [ab,kw,ti]	59
5	IDEC C2B8 [ab,kw,ti]	59
6	GP2013 [ab,kw,ti]	18
7	Rituxan [ab,kw,ti]	532
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	61 274
9	thrombotic thrombocytopenic purpura /exp	11 692
10	thrombotic thrombocytopenic purpura [ab,kw,t]	5 122
11	TTP [ab,kw,ti]	12 525
12	Moschcowitz syndrome [ab,kw,ti]	18
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	21 296
14	#8 AND #13	1 486
	LIMIT: english OR polish	1 416
	LIMIT: article OR article in press	514
	LIMIT: full text	430

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 09.08.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów	
1	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	900	
2	Rituximab [ab,kw,t]	3 375	
3	MabThera [ab,kw,t]	75	
4	IDEC-C2B8 [ab,kw,ti]	6	
5	IDEC C2B8 [ab,kw,ti]	6	
6	GP2013 [ab,kw,ti]	14	
7	Rituxan [ab,kw,ti]	46	
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	3 383	
9	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic] explode all trees	31	
10	thrombotic thrombocytopenic purpura [ab,kw,t]	192	
11	TTP [ab,kw,ti]	1 135	
12	Moschcowitz syndrome [ab,kw,ti]	0	
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	1 252	
14	#8 AND #13	49	
	w tym:	Cochrane Reviews	(1)
		Trials	(48)

12.2. Diagram selekcji badań dotyczących terapii rytuksymabem

