



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

MabThera (rytuksymab)

we wskazaniu:

twardzina układowa (ICD-10: M34)
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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

Nr: OT.422.29.2019

Data ukończenia: 3 kwietnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. <i>American College of Rheumatology</i>)
ADCC	cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. <i>Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ANA	przeciwciała przeciwnuklearne (ang. <i>anti-nuclear antibodies</i>)
ARA	Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ang. <i>American Rheumatology Association</i>)
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno chemiczna
BSR / BHRP	Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne / Brytyjscy Specjaliści w Reumatologii (ang. <i>The British Society for Rheumatology / British Health Professionals in Rheumatology</i>)
CDC	cytotoksyczność zależna od dopełniacza (ang. <i>Complement-dependent cytotoxicity</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CYC	cyklofosfamid
dcSSc	twardzina układowa z uogólnionymi stwardnieniami skóry (ang. <i>early diffuse cutaneous SSc</i>)
DL_{co} / DLCO	zdolność dyfuzji gazów w płucach (ang. <i>diffusing capacity of the lung for carbon monoxide</i>)
DMARDs	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease modifying antirheumatic drugs</i>)
DN	działania niepożądane
EDF	Europejskie Forum Dermatologiczne (ang. <i>European Dermatology Forum</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EULAR	Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem (ang. <i>European League Against Rheumatism</i>)
EUSTAR	Europejska Grupa ds. Badań Klinicznych i Naukowych Twardziny Układowej (ang. <i>European Scleroderma Trial and Research</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FESCA	Federacja Europejskich Stowarzyszeń dot. Twardziny Układowej (ang. <i>Federation of European Scleroderma Associations aisbl</i>)
FEV1	natężona objętość wydechu w pierwszej sekundzie (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FVC	natężona pojemność życiowa płuc (ang. <i>forced vital capacity</i>)
GIN	Guidelines International Network
HAQ	kwestionariusz oceny stanu zdrowia (ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i>)
HAQ-DI	kwestionariusz oceny stanu zdrowia i niepełnosprawności (ang. <i>Health Assessment Questionnaire – Disability Index</i>)
HRCT	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (ang. <i>high-resolution computer tomography</i>)
HTZ	hormonalna terapia zastępcza
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgG	immunoglobuliny typu G
ILD	śródmiąższowa choroba płuc (ang. <i>interstitial lung disease</i>)
IS	istotne statystycznie
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.)
MMF	mykofenolan mofetylu

mRSS	zmodyfikowana skala Rodnana (ang. <i>modified Rodnan Skin Scale</i>)
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NHL	chłoniaki niezarnicze (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej (ang. <i>National Institute For Health And Clinical Excellence</i>)
NS	nieistotne statystycznie
NYHA	skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. <i>New York Heart Association</i>)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PFT	badanie czynnościowe płuc (ang. <i>pulmonary function test</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study design</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
RCT	randomizowane badanie kontrolne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RTX	rytuksymab
SF-36	36-elementowy kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>36-item short form survey</i>)
SIGN	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMR	standaryzowany wskaźnik śmiertelności
SSc	twardzina układowa
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. Zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa – Prawo farmaceutyczne	Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2018 poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510 z późn. zm.)
WZW	wirus zapalenia wątroby

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Technologia wnioskowana	12
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	14
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	17
6.1. Opis metodyki przeglądu.....	17
6.2. Wyniki przeglądu	20
6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo	20
6.2.2. Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo	23
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....	27
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	28
9. Konkurencyjność cenowa	29
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	30
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	31
12. Piśmiennictwo	36
13. Załączniki.....	38
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	38
13.2. Diagram selekcji badań	46

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

15.03.2019 r., PLD.46434.930.2019.AK

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

MabThera (rytuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml

▪ Wnioskowane wskazanie:

twardzina układowa (ICD-10: M34).

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:

■■■■■ PLN (koszt 1 fiołki)

■■■■■ PLN (koszt 3 cykli terapii)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml we wskazaniu: twardzina układowa (ICD-10: M34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach. Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję.

Problem zdrowotny

Twardzina układowa (SSc) jest rzadką chorobą układową tkanki łącznej charakteryzującą się postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych, prowadzącym do ich niewydolności, zaburzeń morfologii i funkcji naczyń krwionośnych oraz nieprawidłowości układu immunologicznego. Twardzina układowa jest chorobą przewlekłą, postępującą, prowadzącą do kalectwa. Etiologia nie jest znana. Zwraca się uwagę na rolę czynników genetycznych, hormonalnych, środowiskowych.

Wyróżnia się następujące postaci kliniczne choroby: postać ograniczoną, postać uogólnioną, twardzinę układową bez zmian skórnych, zespół nakładania oraz zespół dużego ryzyka rozwoju twardziny układowej (twardzina wczesna).

Zapadalność na SSc wynosi 4-12/mln/rok. Szacuje się, że w Polsce choruje ~10 000 osób. Szczyt zachorowań przypada między 30. a 50. r.ż. Kobiety chorują 3-4 razy częściej niż mężczyźni.

Rokowanie zależy od obecności i rozległości zmian w narządach wewnętrznych i podtypu klinicznego. Do czynników złego rokowania należą: białkomocz, cechy restrykcji w badaniach czynnościowych płuc (FVC < 80%), zmniejszenie DL_{CO}, nadciśnienie płucne, duszność wysiłkowa (NYHA > II), wiek w chwili wystąpienia pierwszych objawów choroby (ryzyko wzrasta wraz z wiekiem), rozległość zajęcia skóry (mRss > 10), wysoki stopień niepełnosprawności (HAQ-DI > 1,0).

Ponad połowa zgonów związana jest z włóknieniem płuc, tętniczym nadciśnieniem płucnym i zajęciem serca. Do pozostałych przyczyn zgonu należą zakażenia, nowotwory i powikłania sercowo-naczyniowe niezwiązane bezpośrednio z SSc.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

W opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie MZ obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia. Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5. niniejszego opracowania.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono: 2 badania RCT (Boonstra 2017, Daoussis 2010), które zostały włączone do niniejszego opracowania w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii oraz 2 badania prospektywne oceniające skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo rytuksymabu we wnioskowanej populacji (Daoussis 2017, Jordan 2014). Do opracowania włączono również publikację Narvaez 2019, która zawierała przegląd systematyczny dotyczący stosowania rytuksymabu u pacjentów z kalcynozą związaną z twardziną układową.

W przeglądzie Narvaez 2019, w odniesieniu do zaniku lub znacznej poprawy klinicznej zwapnienia, całkowitą lub częściową odpowiedź uzyskano u 45,5% pacjentów. Nie zidentyfikowano żadnego klinicznego predyktora odpowiedzi, ponieważ w analizie porównującej pacjentów odpowiadających z nieodpowiadającymi na leczenie RTX, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności w odniesieniu do zastosowania 2 dawek RTX lub podanych liczny cykli terapii.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji (PFS) było oceniane tylko w badaniu Boonstra 2017 (24. miesięczny okres obserwacji) - nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupą RTX a grupą kontrolną (p=0,674). W grupie RTX u 1 pacjenta stwierdzono progresję choroby, natomiast w grupie placebo u 2 pacjentów doszło do progresji choroby podczas trwania badania.

W odniesieniu do zmian natężonej pojemności życiowej (FVC), zdolności dyfuzji gazów w płucach (DLCO), oceny zdrowia wg kwestionariusza HAQ i zmian wyników w zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS) względem wartości początkowych, w badaniu Boonstra 2017 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między porównywanymi

grupami. Kliniczną poprawę w odniesieniu do mRSS stwierdzono u 50% pacjentów z grupy RTX i 25% z grupy kontrolnej, natomiast w odniesieniu do HAQ tylko w grupie RTX (dotyczyła 12,5% pacjentów).

Natomiast w badaniu Daoussis 2010, po rocznym okresie obserwacji, w grupie RTX stwierdzono istotny statystycznie względem wartości początkowych: średni wzrost FVC, średni wzrost DLCO, spadek w mRSS i spadek HAQ. Zmiany w grupie kontrolnej dla tych punktów końcowych nie były istotne statystycznie.

Obserwowano istotną statystycznie poprawę w grupie RTX w porównaniu z grupą kontrolną odnośnie procentowej mediany FVC (10,25% vs. 5,04%) i DLCO (19,46% vs. 7,5%), natomiast w odniesieniu do mRSS różnice między grupami (39,25% vs. 20,80%) nie osiągnęły istotności statystycznej.

W badaniu Boonstra 2017 u 28,6% pacjentów z grupy RTX wykazano poprawę wyniku HRCT, natomiast w grupie placebo u żadnego pacjenta. Stabilne wyniki odnośnie zajęcia płuc w badaniu HRCT stwierdzono u 57,1% pacjentów w grupie RTX i u 87,5% w grupie placebo, a pogorszenie w HRCT odpowiednio u 14,3% i 12,5%. Dla uzyskanych wyników nie wskazano istotności statystycznej. Natomiast w badaniu Daoussis 2010, w grupie RTX wynik HRCT po 24. miesiącach obserwacji nie zmienił się względem wartości początkowych, a w grupie kontrolnej zmiana była NS.

W odniesieniu do jakości życia, ocenianej w badaniu Boonstra 2017 zgodnie z kwestionariuszami SF-36 i EQ-5D, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami.

Skuteczność praktyczna

W badaniu Daoussis 2017, w 2. letnim okresie obserwacji, nie wykazano różnic między grupami (grupa stosująca RTX vs. pacjenci stosujący standardową terapię) w odniesieniu do przeżycia całkowitego. W grupie RTX wykazano IS wzrost względem wartości początkowych w odniesieniu do FVC w 2. roku obserwacji, natomiast w grupie kontrolnej różnica ta była NS. Również dla porównania grupy RTX z grupą kontrolną w odniesieniu do zmian FVC, różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. W odniesieniu do zmian DLCO nie wykazano IS różnic w grupie RTX względem wartości początkowych (po 2. i po 7 latach leczenia) i w grupie kontrolnej dla 2. letniego okresu obserwacji ani dla różnic między porównywanymi grupami. Natomiast w grupie kontrolnej po 7. latach obserwacji stwierdzono IS obniżenie DLCO względem wartości początkowych. W grupie RTX stwierdzono IS poprawę dotyczącą zgrubień skórnych ocenianych za pomocą skali mRSS dla wszystkich okresów obserwacji (rok, 2, 3 i 4 lata), a w grupie kontrolnej tylko dla dłuższych okresów obserwacji (2, 3, 4 lata). W grupie RTX w porównaniu z komparatorem wykazano IS poprawę w mRSS we wszystkich analizowanych okresach obserwacji, z wyjątkiem obserwacji po 4 latach.

W badaniu Jordan 2014, po zastosowaniu terapii RTX stwierdzono, iż FVC pozostała stabilna względem wartości początkowych. W grupie kontrolnej stwierdzono spadek FVC w czasie okresu obserwacji w porównaniu do wartości początkowych (różnica NS). Różnice między porównywanymi grupami w odniesieniu do FVC zarówno w odniesieniu do procentowej zmiany, jak i zmiany absolutnej były istotne statystycznie. W odniesieniu do DLCO, po zastosowaniu RTX wykazano istotnie statystyczną poprawę względem wartości początkowych, natomiast różnice między porównywanymi grupami były NS.

W grupie RTX mRSS, po 7 miesiącach obserwacji, istotnie statystycznie zmniejszył się względem wartości początkowych (spadek wynosił $15,0 \pm 5,3\%$). Dla porównania wyników podgrupy pacjentów z ciężką uogólnioną postacią choroby stosującej RTX z grupą niestosującą RTX, w grupie RTX stwierdzono IS niższy mRSS niż w grupie kontrolnej.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Boonstra 2017 nie stwierdzono żadnego zgonu. Ogólnie stwierdzono 88 przypadków zdarzeń niepożądanych (AEs) podczas trwania badania: w grupie RTX: 52 przypadki, a w grupie kontrolnej: 36. W grupie RTX wystąpiło 7 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, były to: nowotwór piersi, nieprawidłowy wynik histologiczny szyjki macicy wymagający przeprowadzenia histerektomii, anemia, pancytopenia oraz 3 zdarzenia związane z owrzodzeniami paliczków. Natomiast w grupie kontrolnej zaraportowano 4 przypadki ciężkich AEs (duża utrata masy ciała wymagająca założenia gastrostomii i 3 zdarzenia związane z owrzodzeniami paliczków). Natomiast w badaniu Daoussis 2010 w grupie RTX u 1 osoby (N=8) stwierdzono infekcję układu oddechowego 3 miesiące po podaniu drugiego cyklu RTX (po 3 dniowej hospitalizacji oraz zastosowaniu dożylniej antybiotykoterapii i podawaniu tlenu, po kilku dniach pacjent w pełni odzyskał siły).

W badaniu Daoussis 2017 zaraportowano 5 zgonów: 3 w grupie RTX (N=33) i 2 w grupie kontrolnej (N=18). Stwierdzono, że odsetki zgonów podczas okresu obserwacji w porównywanym grupach były podobne (15% w grupie RTX vs. 11% w grupie kontrolnej, $p=0,68$). W grupie RTX raportowano wystąpienie: infekcji płuc (3 os.), infekcja układu moczowego (1 os.), reakcję związaną z HBV u nosiciela HBV (1 os.), raka prostaty (1 os., wskazano na możliwą wcześniejszą obecność nowotworu), łagodną reakcję związaną z infuzją (2 os.).

W badaniu Jordan 2014, w grupie otrzymującej RTX raportowano: zmęczenie (25% pacjentów), infekcje (21%), dreszcze (6%), nudności (4%), reakcje nadwrażliwości (4%) oraz powikłania kardiologiczne / nerkowe (u 1 pacjenta) i arytmie (u 1 pacjenta). Nie stwierdzono żadnego przypadku przełomu nerkowego ani ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Informacje o bezpieczeństwie wg ChPL MabThera:

- na podstawie pacjentów z chłoniakami niezarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową: najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (DN) leku były reakcje związane z wlewem (u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu) oraz powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów. Ponadto, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących DN należały: neutro-, leuko- i trombocytopenie, obrzęk naczynioruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG. Najczęściej raportowanymi poważnymi DN były: zdarzenia sercowo-naczyniowe, infekcje, DN związane z wlewem;
- na podstawie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów: najczęstszymi DN były: reakcje związane z wlewem dożylnym (u 23% w przypadku pierwszego wlewu; raportowano m.in. nadciśnienie tętnicze, nudności, zaczerwienienie, gorączkę, świąd, pokrzywkę, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie, katar, dreszcze, tachykardię, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień). Ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew zgłaszano w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Ponadto do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących DN należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego, ból głowy, zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM;
- na podstawie pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń: do najczęstszych działań niepożądanych należały: biegunka, przykurcze mięśniowe, obrzęki obwodowe, bóle stawów, bezsenność, kaszel, nadciśnienie, duszność, krwawienie z nosa, bóle pleców, zawroty głowy, drżenia. Zwrócono też uwagę na występowanie, m.in.: DN związanych z wlewem (w tym: zespół uwolnienia cytokin, zaczerwienienie, podrażnienie gardła i drżenia), zakażeń, DN dotyczących układu sercowo-naczyniowego, reaktywacji WZW typu B, hipogammaglobulinemii, neutropenii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W opinii jednego z ekspertów, ankietowanych przez Agencję: „powikłania po podaniu rytuksymabu są nieistotne klinicznie. Korzyści zdecydowanie je przewyższają”. Drugi ekspert wskazał, iż trudno jest określić relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania rytuksymabu, jednakże „są takie przypadki kliniczne, u których żadna metoda nie skutkuje i wówczas na pewno warto spróbować rytuksymabu”.

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

Na podstawie opinii ekspertów, ankietowanych przez Agencję, liczebność populacji docelowej (tj. liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem, która przyjmowałaby rytuksymab przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych) oszacowano na 5-500 osób rocznie.

Koszty terapii rytuksymabem przedstawiono w trzech wariantach. W pierwszym wykorzystano dane ze zlecenia MZ, w drugim wariantcie zastosowano cenę rytuksymabu z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2019 r. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszego opracowania), natomiast w trzecim: dane z komunikatem DGL za okres I-XII.2018 r.

Koszty terapii rytuksymabem populacji docelowej (5-500 pacjentów) w ww. wariantach wyniosły odpowiednio:

- za 3 cykle: od ████████ do ████████ PLN netto (wg zlecenia MZ), od 385,09 tys. do 38,51 mln PLN brutto (wg obwieszczenia MZ), od 283,91 tys. do 28,39 mln PLN brutto (wg komunikatu NFZ);
- za roczną terapię: ████████ do ████████ PLN (wg zlecenia MZ), od 1,67 mln do 166,87 mln PLN brutto (wg obwieszczenia MZ), od 1,23 mln do 123,03 mln PLN brutto (wg komunikatu NFZ).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2019 r. spośród zalecanych w wytycznych klinicznych cząsteczek do stosowania w leczeniu twardziny układowej, wszystkie są aktualnie refundowane w Polsce. W związku z powyższym uznano, że w rozważanym przypadku nie ma technologii lekowej, która mogłaby stanowić alternatywną terapię dla wnioskowanej populacji.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem otrzymanym dnia 15.03.2019 r., znak PLD.46434.930.2019.AK, Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- MabThera (rytuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml we wskazaniu: twardzina układowa (ICD-10: M34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W zleceniu wskazano, iż wniosek dotyczy pacjenta, u którego zastosowano m.in. cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, wlewy immunoglobulin.

Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas oceniany przez Agencję.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: M34 – twardzina układowa (łac. sclerosis systemica, ang. scleroderma)

Twardzina układowa (SSc) jest rzadką chorobą układową tkanki łącznej charakteryzującą się postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych, prowadzącym do ich niewydolności, zaburzeń morfologii i funkcji naczyń krwionośnych oraz nieprawidłowości układu immunologicznego. Twardzina układowa jest chorobą przewlekłą, postępującą, prowadzącą do kalectwa.

[Szczeklik 2016, Żebryk 2015]

Epidemiologia

Zapadalność na SSc wynosi 4-12/mln/rok. Szacuje się, że w Polsce choruje ~10 000 osób. Szczyt zachorowań przypada między 30. a 50. r.ż. Kobiety chorują 3-4 razy częściej niż mężczyźni.

[Szczeklik 2016]

Etiologia i patogeneza

Etiologia nie jest znana. Zwraca się uwagę na rolę czynników genetycznych, hormonalnych, środowiskowych (ekspozycja na chemikalia, np.: krzemionkę, rozpuszczalniki chloropochodne, węglowodory aromatyczne).

Część doniesień wskazuje na zmiany w funkcjonowaniu układu odpornościowego, tj.: zaburzenia w funkcji limfocytów B i T oraz cytokin Th1 i Th2. U pacjentów występuje predyspozycja genetyczna do występowania przeciwciał przeciwjądrowych (ang. *anti-nuclear antibodies*, ANA), które wskazują na poszczególne podtypy choroby i służą jako wskaźnik rokowniczy, pozwalający na identyfikację chorych z ryzykiem rozwoju zmian i powikłań narządowych.

W patogenezie odgrywają rolę włóknienie skóry i narządów wewnętrznych (w wyniku nadmiernej syntezy kolagenu i innych białek macierzy przez fibroblasty), zajęcie naczyń krwionośnych (objaw Raynauda, teleangiektazje, zgrubienie ścian naczyń z zaburzeniem reaktywności), zaburzenia immunologiczne (w tym nacieki).

[Szczeklik 2016, OT.4311.1.2018]

Rokowanie

Rokowanie zależy od obecności i rozległości zmian w narządach wewnętrznych i podtypu klinicznego. Choroba ma charakter przewlekły i postępujący. Do czynników złego rokowania należą: białkomocz, cechy restrykcji w badaniach czynnościowych płuc (FVC < 80%), zmniejszenie DL_{CO}, nadciśnienie płucne, duszność wysiłkowa (NYHA > II), wiek w chwili wystąpienia pierwszych objawów choroby (ryzyko wzrasta wraz z wiekiem), rozległość zajęcia skóry (mRss > 10), wysoki stopień niepełnosprawności (HAQ-DI > 1,0).

Ponad połowa zgonów związana jest z włóknieniem płuc, tętniczym nadciśnieniem płucnym i zajęciem serca. Do pozostałych przyczyn zgonu należą zakażenia, nowotwory i powikłania sercowo-naczyniowe niezwiązane bezpośrednio z SSc. Stosunkowo dobra prognoza jest w przypadku SSc ograniczonej do skóry (10-letnie przeżycie u około 80-90%). Chorzy z zajęciem serca przeżywają średnio 9 lat od rozpoznania. Z zajęciem samych płuc 10 lat przeżywa 60% chorych. Odsetek 3-letnich przeżyć z odpowiednio leczonym nadciśnieniem płucnym szacuje się na ~65%.

[Szczeklik 2016, Orpha.net dostęp: 01.04.2019]

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny choroby w znacznej mierze zależy od jej podtypu. Wczesne objawy są niespecyficzne i obejmują: zmęczenie, bóle głowy, depresję, nieznacznie podwyższoną temperaturę, zaburzenia naczynioruchowe w obrębie kończyn (sinica, marmurkowatość skóry, nadwrażliwość na zimno), świąd skóry. Początkowo mogą również występować parestezje. U pacjentów z ograniczonymi stwardnieniami skóry występuje objaw Raynauda (skurcz naczyc w obrębie dłoni, obejmujący 3 fazy: bolesne niedokrwienie, miejscową sinicę, przekrwienie).

Wyróżnia się następujące postacie kliniczne choroby:

- postać ograniczoną charakteryzującą się takimi objawami jak: zwapnienia w tkankach miękkich, objaw Raynauda, zaburzenia czynności przełyku, stwardnienie skóry palców rąk, teleangiektazje skórne, przy czym zmiany obejmują twarz i dalsze części kończyn górnych i dolnych,
- postać uogólnioną, w której zmiany są symetryczne, rozlane i szybko postępujące obejmujące twarz, bliższe części kończyn i tułów; dynamika zajęcia skóry i narządów wewnętrznych jest większa, a przebieg gwałtowny szczególnie w okresie początkowym;
- twardzina układowa bez zmian skórnych (objawy ze strony układów i narządów wewnętrznych z charakterystycznymi zmianami narządowymi i/lub serologicznymi);
- zespół nakładania cech klinicznych twardziny układowej z objawami innej układowej choroby tkanki łącznej (RZS, zapalenia skórno-mięśniowego, tocznia rumieniowatego układowego, mieszanej choroby tkanki łącznej);
- zespół dużego ryzyka rozwoju twardziny układowej (twardzina wczesna) bez cech stwardnienia skóry, ale z występowaniem niektórych objawów (zmiany serologiczne, objaw Raynauda); postać ta najczęściej rozwija się w ciągu 5 lat do twardziny układowej (u 65 do 80% pacjentów).

[Szczeklik 2016]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL MabThera, zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	MabThera (rytuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml; kod EAN: 05909990418824
Kod ATC	L01XC02 (leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne)
Substancja czynna	rytuksymab
Wnioskowane wskazanie	twardzina układowa (ICD-10: M34)
Dawkowanie	dożylnie 1 000 mg, po 14 dniach kolejne 1 000 mg
Droga podania	dożylna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 cykle leczenia
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje 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 powierzchnią. 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 cytotoxyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoxyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>

4.2.2. *Status rejestracyjny wnioskowanej technologii***Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL MabThera]**

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data pierwszego dopuszczenia do obrotu: 2 czerwca 1998 r., EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • chłoniaki nieziarnicze • przewlekła białaczka limfocytowa • reumatoidalne zapalenie stawów • ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu.

Wskazania rejestracyjne dla leku MabThera nie obejmują wskazania wynikającego ze zlecenia MZ, tj. twardziny układowej (ICD 10: M34).

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

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 2 z nich.

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 3. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg ekspertów klinicznych

Skutki następstw twardziny układowej	prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii	prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa
Przedwczesny zgon	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

Zgodnie z opinią prof. Witolda Tlustochowicza „ze względu na zajęcie skóry rąk, wielokrotnie z owrzodzeniami palców, oraz stawów choroba powoduje znaczne ograniczenia w wykonywaniu czynności dnia codziennego, uniemożliwia pracę zarobkową. Włóknienie płuc z następczymi powikłaniami sercowymi powoduje niemożność wykonywania czynności dnia codziennego, wymaga leczenia wspomagającego (np. domowa tlenoterapia), prowadzi do przedwczesnej śmierci.”

Tabela 4. Rokowanie pacjentów i konsekwencje choroby wg ekspertów klinicznych

prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii	prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa
Rokowania pacjentów	
“Rokowanie jest złe. Choroba ma charakter postępujący. Zmiany narządowe (np. włóknienie płuc) są trwałe.”	„Standaryzowany wskaźnik śmiertelności (SMR) wynosi dla twardziny 3,5. W ciężkiej postaci choroby (górnym kwartyl) przeżywalność 3 letnia wynosi 53%, w łagodnym przebiegu (pierwszy kwartyl) 98%. Najczęstsze przyczyny śmierci to choroby układu krążenia (31%, OR 1,36), choroby układu oddechowego (18%, OR 2,5), infekcje (9%, OR 5,61).” ¹
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby	
“Objaw Raynauda, zmiany troficzne palców, nadciśnienie płucne, włóknienie płuc, twardzinowy przełom nerkowy, zajęcie przewodu pokarmowego, znaczne stwardnienie skóry i deformacje stawów – ograniczenie poruszania.”	„Niewydolność krążeniowo-oddechowa, przedwczesna śmierć.”

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii	prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		

¹ Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. Elhai M, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1897–1905. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211448.

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii	prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		

Prof. Witold Tlustochowicz wskazał, iż „zatrzymanie zmian skórnych lub poprawa we włóknieniu płuc dają istotną poprawę w jakości życia i prawdopodobnie opóźniają zejście śmiertelne (obecnie brak danych ze względu na krótki okres obserwacji).

Za wskazania do zastosowania rytuksymabu w twardzinie układowej należy przyjąć wg opinii ekspertów USA²:

1/. Zapalenie stawów towarzyszące twardzinie w czwartej linii po niepowodzeniu metotreksatu, niskich dawek glikokortykoidów i leków przeciwmalarycznych

2/. Zaawansowane włóknienie płuc w 3 linii po niepowodzeniu leczenia mykofenolatem mofetylu i dożylnym cyklofosfamidem, a przed przeszczepem szpiku.

Mimo, że brak jest takich rekomendacji do rozważenia jest wskazanie w zaawansowanej twardzinie skóry przy mRSS \geq 32 w czwartej linii po niepowodzeniu leczenia mykofenolatem mofetylu, metotreksatem i cyklofosfamidem podawanym dożylnie a przed przeszczepem szpiku.

Aktualne zalecenia europejskie (EULAR) odesłały leczenie rytuksymabem do dalszego rozważenia.³

W opinii prof. Joanny Narbutt, „rituksymab ma potencjalną wartość w opornych przypadkach twardziny i, na podstawie piśmiennictwa, wydaje się móc wpływać na poprawę stanu zdrowia”.

Tabela 6. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem / po rozpoczęciu leczenia ocenianą technologią)

Ekspert/uzyskany stan		prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii		prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem				
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	x	x	x
	Brak możliwości chodzenia				
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką				
	Jakieś problemy z samoopieką	x	x	x	x
	Brak możliwości mycia lub ubierania się				
Zwykle czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności				

² Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. Fernandez-Codina Aet.al.: ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 70, No. 11, November 2018, pp 1820–1828

³ Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Kowal-Bielecka O, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1327–1339. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209909

Ekspert/uzyskany stan		prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii		prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	x	x	x
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych				
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu				
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	x	x	x
	Krańcowy ból lub dyskomfort				
Niepokój / przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia				
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	x	x	x	x
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie				

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia rytuksymabem u pacjentów z twardziną układową (ICD-10: M34) dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 25-26 marca 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia*	Kryteria wykluczenia
Populacja	pacjenci z twardziną układową, wcześniej leczeni**	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	rytuksymab podawany dożylnie	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	dowolny	-
Punkty końcowe	punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	dowody z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa	inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim; publikacje dostępne w pełnym tekście. 	inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych, badania opublikowane jedynie w postaci protokołu z badań (dotyczące tyko metodyki)

* Poszukiwano także wytycznych klinicznych (dla których wyniki opisano w rozdziale 12. niniejszego opracowania).

** Zgodnie ze szczegółowymi informacjami przekazanymi w zleceniu MZ

W wyniku wyszukiwania w bazie Embase uzyskano bardzo dużą ilość wyników (3 006 rekordów). Ze względu na krótki czas realizacji niniejszego zlecenia MZ, w ww. bazie zastosowano dodatkowe filtry dotyczące uwzględnienia tylko publikacji dostępnych w pełnym tekście.

Selekcję badań wykonało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono: 2 badania RCT (Boonstra 2017, Daoussis 2010), które zostały włączone do niniejszego opracowania w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz 2 badania prospektywne oceniające skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo (Daoussis 2017, Jordan 2014).

Do opracowania włączono również publikację Narvaez 2019, która zawierała przegląd systematyczny oraz opis serii przypadków. Ze względu na przyjęte kryteria włączenia, w niniejszym opracowaniu, z publikacji Narvaez 2019 opisano wyłącznie zawarty w niej przegląd systematyczny.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań RCT.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka badań RCT włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Boonstra 2017 <i>Źródło finansowania:</i> Roche B.V.	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z grupą kontrolną. Celem badania była ocena potencjału rytuksymabu (RTX) w prewencji powikłań	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-70 lat stwierdzona twardzina układowa, zgodnie z kryteriami 	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> zgony związane z leczeniem, toksyczność leczenia,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>włóknieniowych oraz ocena akceptowalności i skuteczności RTX u pacjentów z wczesną twardziną układową.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 miesiące</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RTX: 1 000 mg podane w 1. i 15. dniu jako indukcja leczenia; następnie po 6 miesiącach pojedyncze podanie następnej dawki (1 000 mg). Każda infuzja była podawana wraz z dożylnym podaniem metyloprednizolonu (100 mg), paracetamolu (doustnie, 1 000 mg) i klemastyny (dożylnie, 2 mg); • placebo: 0,9% NaCl (1,6 mL) podane w 1. i 15. dniu jako indukcja leczenia; następnie po 6 miesiącach pojedyncze podanie następnej dawki. Każdemu podaniu NaCl towarzyszyło doustne podanie paracetamolu (1 000 mg) i klemastyny (dożylnie, 2 mg). <p>W obu grupach podawano wszelkie dodatkowe leki uznane za konieczne dla bezpieczeństwa pacjenta.</p>	<p>amerykańskiego towarzystwa reumatologicznego (ang. American Rheumatology Association, ARA) w ciągu 24 miesięcy poprzedzających włączenie do badania</p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie terapii immunosupresyjnej było dozwolone i kontynuowane w trakcie badania <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zakażenie tkanek głębokich w czasie roku poprzedzającego włączenie do badania • przewlekłe lub nawrotowe infekcje • nowotwór w historii choroby <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RTX: 8 osób • placebo: 8 osób 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS). <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany w zmodyfikowanej skali Rodnana (ang. modified Rodnan Skin Scale, mRSS) (minimalna istotna zmiana to: 3,2-5,3), • natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity, FVC), • zdolność dyfuzji gazów w płucach (ang. diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO), • ocena zdrowia wg kwestionariusza HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire) (minimalna istotna zmiana to: 0,10-0,14).
<p>Daoussis 2010</p> <p><i>Źródło finansowania: Hellenic Rheumatology Society (organizacja non-profit); środki przeznaczone na publikację Open Access pochodzą od Roche Hellas</i></p>	<p>Randomizowane badanie, w którym oceniano skuteczności rytuksymabu (RTX) u pacjentów z twardziną układową.</p> <p><u>Okres obserwacji</u> trwał 1 rok.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RTX: 2 cykle podane w odstępie 24 tygodni, każdy cykl składał się z 4 cotygodniowych wlewów RTX (375 mg/m²), jednocześnie podawano wcześniej stosowane standardowe leczenie; • standardowe leczenie. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność przeciwciał anti-Scl-70 w surowicy, • obecność związanej z twardziną układową śródmiąższowej choroby płuc (ang. interstitial lung disease, ILD), • brak zmian w stosowanym leczeniu i/lub dawkowaniu leków w okresie 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania <p>Wszyscy pacjenci mieli postać uogólnioną choroby.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RTX: 8 osób • standardowe leczenie: 6 osób 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany w funkcjonowaniu płuc oceniane za pomocą badania czynnościowego płuc (ang. pulmonary function test, PFT): FVC, FEV1, DLCO, • kliniczna ocena zmian skórnych za pomocą mRSS <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena na podstawie wyniku tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (ang. high-resolution computer tomography, HRCT) • ogólne osłabienie funkcjonowania

Ocena jakości i ograniczenia badań włączonych do przeglądu:

Analitycy Agencji przeprowadzili ocenę ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych Boonstra 2017 i Daoussis 2010 zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Większość ryzyk w obu badaniach oceniono na niskie, jedynie ryzyko związane z utajeniem kodu randomizacji oceniono na niejasne (w publikacjach nie odniesiono się do tej kwestii) oraz ryzyko związane z wykonaniem w badaniu Daoussis 2010 oceniono na wysokie (ze względu na brak zaślepienia).

Tabela 9. Ocena błędów systematycznych wg Cochrane Handbook

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowa- nia	Inny
	Losowy przydział do grup	Utajnienie kodu randomizacji					
Boonstra 2017	niskie	niejasne	wysokie	niskie	niskie	niskie	niskie
Daoussis 2010	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Ocenę włączonych badań prospektywnych przeprowadzono zgodnie z aktualnymi wytycznymi Agencji, tj. w skali NOS dla badań kliniczno-kontrolnych. Badanie Daoussis 2017 uzyskało 6 z 9 możliwych punktów. Punktację obniżono z powodu niskiej jakości badania w odniesieniu do doboru pacjentów (nieokreślona reprezentatywność grupy klinicznej oraz brak informacji, czy pacjenci byli dobierani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej), oraz ekspozycji (różne odsetki pacjentów w porównywanych grupach). Badanie Jordan 2014 uzyskało 8 z 9 możliwych punktów. Punktację obniżono z powodu niskiej jakości badania w odniesieniu do doboru pacjentów (brak informacji, czy pacjenci byli dobierani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej).

Analicy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia włączonych badań (ograniczenia przeglądu systematycznego zamieszczono wraz z jego opisem w tabeli 10. niniejszego opracowania):

- w badaniach Daoussis 2017, Daoussis 2010 stosowano inne dawkowanie rytuksymabu niż dawkowanie wskazane w zleceniu MZ;
- w badaniu Daoussis 2010 w grupie kontrolnej stosowano terapię standardową, jednak nie wskazano z czego się składała;
- w badaniu Boonstra 2017 grupa RTX, poza ocenianym lekiem stosowała metyloprednizolon, paracetamol i klemastynę, natomiast grupa kontrolna, poza placebo otrzymywała paracetamol i klemastynę (bez metyloprednizolonu), co mogło mieć wpływ na maskowanie;
- w badaniach Boonstra 2017 i Daoussis 2010 liczebność populacji była niewielka, odpowiednio 16 pacjentów i 14 pacjentów;
- w badaniu Jordan 2014 jako grupę kontrolną stanowiła grupa retrospektywna (pacjenci dobrani z bazy danych EUSTAR).

6.2. Wyniki przeglądu

6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Tabela 10. Opis przeglądu systematycznego

Autor i rok przeglądu	Metodyka przeglądu	Opis przeglądu
<p>Narvaez 2019</p>	<p>Przeгляд systematyczny</p> <p>P: pacjenci z kalcynozą związaną z twardziną układową</p> <p>I: rytuksymab</p> <p>C: nie określono</p> <p>O: poprawa objawów kalcynozy, ocena radiologiczna zwapnień</p> <p>Wyszukiwanie ograniczono do publikacji dostępnych w języku angielskim.</p> <p>Przeглядane bazy: PubMed (m.in. Medline, National Library of Medicine, PubMed Central), uwzględniono okres od stycznia 2000 do sierpnia 2018 r.</p>	<p>Do przeglądu włączono 6 publikacji, w których zidentyfikowano 11 pacjentów z udokumentowaną kalcynozą związaną z twardziną układową, których leczono rytuksymabem (de Paula 2013, Daoussis 2012, Dubos 2016, Poormoghim 2016, Giuggioli 2015, Hurabielle 2014).</p> <p>Wyniki: Autorzy przeglądu wskazali, iż ze względu na niejednorodne definiowanie we włączonych badaniach odpowiedzi na leczenie trudno było uzyskać spójne wyniki. W odniesieniu do zaniku lub znacznej poprawy klinicznej zwapnienia, całkowitą lub częściową odpowiedź uzyskano u 45,5% pacjentów (5/11 osób).</p> <p>Nie zidentyfikowano żadnego klinicznego predyktora odpowiedzi, ponieważ w analizie porównującej pacjentów odpowiadających z nieodpowiadającymi na leczenie RTX, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności w odniesieniu do zastosowania 2 dawek RTX lub podanych liczny cykli terapii.</p> <p>We włączonych badaniach stwierdzono 1 zgon, który nastąpił po 10 miesiącach po rozpoczęcia terapii RTX. Spowodowany był aspiracyjnym zapaleniem płuc oraz mnogim infekcyjnym owrzodzeniem paliczków (ang. multiple digital ulcer infection). Nie odnotowano innych poważnych działań niepożądanych.</p> <p>Ograniczenia: przegląd systematyczny obejmował populację węższą niż wnioskowana (kalcynozą związaną z twardziną układową), przegląd nie obejmował bazy Embase, nie przeprowadzono oceny błędów w uwzględnionych badaniach.</p>

Boonstra 2017**Skuteczność**

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmianach względem wartości początkowych dla natężonej pojemności życiowej (ang. forced vital capacity, FVC), zdolności dyfuzji gazów w płucach (ang. diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO), oceny zdrowia wg kwestionariusza HAQ (ang. Health Assessment Questionnaire) ani dla zmian wyników w zmodyfikowanej skali Rodnana (ang. modified Rodnan Skin Scale, mRSS) między porównywanymi grupami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Skuteczność, zmiana względem wartości początkowych (Boonstra 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	RTX N=8	Placebo N=8	wartość p
mRSS	12	-3,6	-1,8	0,95
	24	-5,3	-1,9	0,95
FVC	12	+4,7	+0,3	0,43
	24	+4	-1,4	0,65
DLCO	12	+0,7	-0,3	0,91
	24	-6,0	-2,2	0,77
HAQ	12	0,0	+0,18	0,94
	24	-0,0675	0,2313	0,94

Po roku leczenia, u 4/8 (50%) pacjentów w grupie RTX i 2/8 (25%) w grupie kontrolnej stwierdzono poprawę > 5 punktów w mRSS. U 1/8 (12,5%) chorych w grupie RTX stwierdzono istotną poprawę kliniczną w odniesieniu do HAQ (minimalna istotna różnica to: 0,5 pkt), natomiast w grupie kontrolnej u żadnego pacjenta. U żadnego pacjenta nie odnotowano istotnej klinicznie poprawy w odniesieniu do FVC lub DLCO (minimalna istotna różnica to: 10%).

U 2/7 (28,6%) pacjentów z grupy RTX wykazano poprawę wyniku tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (ang. high-resolution computer tomography, HRCT) (-10% lub więcej w zmianie średniego zajęcia płuc), natomiast w grupie placebo u żadnego pacjenta. Stabilne wyniki odnośnie zajęcia płuc w badaniu HRCT (zmiany zajęcia płuc między -10% i +10%) stwierdzono u 4/7 (57,1%) pacjentów w grupie RTX i u 7/8 (87,5%) w grupie placebo. Natomiast pogorszenie w HRCT (+10% zajęcia płuc) stwierdzono u 1/7 (14,3%) pacjentów w grupie RTX i 1/8 (12,5%) w grupie kontrolnej.

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do obecności komórek odpornościowych w skórze pomiędzy porównywanymi grupami oraz w ocenianych grupach względem wartości początkowych.

W odniesieniu do jakości życia ocenianej zgodnie z kwestionariuszami SF-36 i EQ-5D, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami. W publikacji nie przedstawiono tych wyników.

Uwzględniając pacjenta, który zmarł po przerwaniu leczenia (grupa placebo), nie stwierdzono różnic między grupami odnośnie PFS (p=0,674).

Bezpieczeństwo

W ciągu całego okresu obserwacji nie stwierdzono żadnego zgonu. Jeden pacjent z grupy placebo, który przerwał leczenie w 6 miesiącu zmarł z powodu progresji choroby (z powodu twardzinowego przełomu nerkowego po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych).

W grupie RTX u 1 pacjenta stwierdzono progresję choroby, natomiast w grupie placebo u 2 pacjentów doszło do progresji choroby podczas trwania badania (w tym, u pacjenta, który później zmarł). Progresja była stwierdzona na podstawie $\geq 30\%$ wzrostu mRSS względem wartości początkowych.

Ogólnie stwierdzono 88 przypadków zdarzeń niepożądanych (AEs) podczas trwania badania: w grupie RTX: 52 przypadki, a w grupie kontrolnej: 36.

W grupie RTX wystąpiło 7 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, były to: nowotwór piersi, nieprawidłowy wynik histologiczny szyjki macicy wymagający przeprowadzenia histerektomii, anemia, pancytopenia oraz 3 zdarzenia związane z owrzodzeniami paliczek. Natomiast w grupie kontrolnej zaraportowano 4 przypadki

ciężkich AEs (duża utrata masy ciała wymagająca założenia gastrostomii i 3 zdarzenia związane z owrzodzeniami paliczków).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Zdarzenia niepożądane (AEs) i ciężkie zdarzenia niepożądane (Boonstra 2017)

Punkt końcowy		RTX N=8	Placebo N=8
AEs - stopień 1 (liczba zdarzeń)		29	19
AEs - stopień 2 (liczba zdarzeń)		15	10
AEs - stopień 3 i 4 (liczba zdarzeń)	ogółem	8	7
	zaburzenia krwi i limfatyczne	1	0
	infekcje	3	5
	nowotwory, łagodne, złośliwe i nieklasyfikowane	1	0
	zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2	0
	zaburzenia naczyniowe	1	0
	zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0	2
Ciężkie AEs (liczba zdarzeń)		7	4

Daoussis 2010

Skuteczność

Po rocznym okresie obserwacji, stwierdzono istotny statystycznie średni wzrost FVC względem wartości początkowych w grupie RTX (początkowo: $68,13 \pm 19,69$ vs. po roku: $75,63 \pm 19,73$; $p=0,0018$). Natomiast w grupie kontrolnej zmiana nie osiągnęła istotności statystycznej (początkowo: $86 \pm 19,75$ vs. po roku: $81,67 \pm 20,69$; $p=0,23$). Mediana procentowej poprawy FVC w grupie RTX wyniosła 10,25%, a w grupie kontrolnej 5,04%. Porównując zmiany między ocenianymi grupami, istotnie statystycznie większą poprawę uzyskano w grupie RTX niż w grupie placebo ($p=0,002$).

W grupie RTX nastąpił istotny statystycznie średni wzrost DLCO względem wartości początkowych (baseline: $52,25 \pm 20,71$ vs. po roku: $62 \pm 23,21$; $p=0,017$). W grupie kontrolnej zmiana dla tego punktu końcowego nie była istotna statystycznie (baseline: $65,33 \pm 21,43$ vs. po roku: $60,17 \pm 23,69$; $p=0,25$). Mediana procentowej poprawy DLCO w grupie RTX wyniosła 19,46%, natomiast w grupie kontrolnej: 7,5%, różnice te były istotne statystycznie ($p=0,023$).

W 24. miesięcznym okresie obserwacji stwierdzono widoczną poprawę w czynności płuc u pacjentów leczonych RTX (FVC: $71,5 \pm 21,3$; DLCO: $55,2 \pm 25,1$).

HRCT (tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości) była przeprowadzana na początku badania oraz po 24. miesiącach terapii. W grupie RTX wynik HRCT po okresie obserwacji nie zmienił się względem wartości początkowych i w obu pomiarach wyniósł $13,1 \pm 4,5$, natomiast w grupie kontrolnej nastąpił niewielki wzrost wyniku HRCT, który jednak nie był istotny statystycznie (początkowo: $16,4 \pm 6,4$ vs. $16,8 \pm 6,5$; $p=0,170$).

Zgrubienia skóry oceniano na podstawie mRSS. Po roku obserwacji, w grupie RTX stwierdzono istotny statystycznie spadek w mRSS względem wartości początkowych (baseline: $13,5 \pm 6,84$ vs. po roku: $8,37 \pm 6,45$; $p=0,0003$). Natomiast w grupie kontrolnej zmiana nie osiągnęła istotności statystycznej (początkowo: $11,50 \pm 2,16$ vs. po roku: $9,66 \pm 3,38$; $p=0,16$).

Mediana procentowej poprawy mRSS w grupie RTX wyniosła 39,25%, a w grupie kontrolnej: 20,80%, różnice te nie były istotne statystycznie ($p=0,06$).

Ogólne osłabienie funkcjonowania oceniano na podstawie HAQ: w grupie RTX stwierdzono istotną statystycznie zmianę względem wartości początkowych (początkowo mediana wyniosła: 0,687 vs. po roku: 0,312; $p=0,03$), natomiast w grupie kontrolnej zmiany były nieistotne statystycznie (baseline: 0,312 vs. po roku: 0,125; $p=0,130$).

Bezpieczeństwo

W grupie RTX u 1 osoby stwierdzono infekcje układu oddechowego 3 miesiące po podaniu drugiego cyklu RTX. Pacjent ten wymagał 3 dniowej hospitalizacji oraz zastosowania dożylniej antybiotykoterapii i podawania tlenu. W pełni odzyskał siły po kilku dniach.

6.2.2. Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo

Daoussis 2017

W publikacji Daoussis 2017 opisano wieloośrodkowe, prospektywne obserwacyjne badanie obejmujących pacjentów z udokumentowaną śródmiąższową chorobą płuc (ang. interstitial lung disease, ILD) związaną z twardziną układową. Porównywanymi grupami byli pacjenci stosujący terapię rytuksymabem (RTX) z grupą kontrolną, którą stanowili pacjenci leczeni konwencjonalnie. 52 pacjentom z ILD związaną z twardziną układową, u których w okresie 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania nie zmieniano sposobu leczenia ani dawkowania zaoferowano terapię RTX stosowanym w monoterapii lub, w niektórych przypadkach, w skojarzeniu z dotychczas stosowanym leczeniem konwencjonalnym. Pacjenci spełniali kryteria ACR (ang. American College of Rheumatology) dotyczące twardziny układowej. Trzydziestu trzech pacjentów zgodziło się stosować RTX, pozostali pacjenci, którzy odmówili (N=18) stanowili grupę kontrolną.

Wszyscy pacjenci w grupie RTX otrzymali 2 lub więcej cykli leczenia i byli oceniani podczas okresu obserwacji wynoszącego (mediana) 2 lata (zakres: 1-7 lat). Większość pacjentów (n=19) otrzymało co najmniej 4 cykle leczenia. U 6 pacjentów czasowo zaprzestano leczenia RTX (u 3 osób w 2. roku leczenia, a u 3 osób w 3. roku). Każdy z cykli leczenia składał się z 4 infuzji po 375 mg RTX na m² powierzchni ciała, podawanych raz w tygodniu. Cykle RTX były powtarzane co 6 miesięcy. Trzynastu pacjentów stosowało nadal dotychczasową terapię: metotreksat (n=2), chydroksychlorochinę (n=1) i mykofenolan mofetylu (MMF) (n=10). Pacjenci stosujący MMF otrzymywali go przez 24 miesiące (mediana) przed rozpoczęciem terapii RTX. Ponadto, 13/33 pacjentów (39,4%) stosowało małe dawki kortykosteroidów. Siedmiu pacjentów było wcześniej leczonych cyklofosfamidem (CYC), leczenie to zostało przerwane na rok przed włączeniem do badania.

Wszyscy pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali leczenie konwencjonalne składające się z azatiopryny (n=2), metotreksatu (n=6) i mykofenolanu (n=10). Ponadto, 94,4% pacjentów (17/18) otrzymywało małe dawki kortykosteroidów. Trzech pacjentów wcześniej stosowało CYC, leczenie to zostało przerwane na rok przed włączeniem do badania.

Dla grupy RTX dla wszystkich pacjentów dostępne były dane z rocznego okresu obserwacji, a dłuższych okresów obserwacji wyniki były dostępne dla mniejszej liczby pacjentów (dla okresów obserwacji wynoszących: 2., 3., 4., 5., 6., i 7. Lat dostępne były dla odpowiednio: 19., 15., 10., 6., 5. i 5. pacjentów). W odniesieniu do grupy kontrolnej, dla wszystkich pacjentów dostępne były dane z rocznego okresu obserwacji, a dla kolejno: 2., 3., 4., 5., 6., i 7. lat obserwacji: dla odpowiednio: 17., 16., 15., 13., 10. i 9. pacjentów.

FVC

W grupie RTX nie wykazano istotnego statystycznie zwiększenia średniej natężonej pojemności życiowej (ang. forced vital capacity, FVC) względem wartości początkowych podczas pierwszego roku leczenia (baseline: 80,60 ± 21,21 vs. po roku leczenia: 83,02 ± 19,05; p=0,136). Natomiast po 2 latach leczenia korzystny efekt stosowania RTX zwiększył się, a zmiana względem wartości początkowej była istotna statystycznie (baseline: 80,60 ± 21,21 vs. 86,90 ± 20,56 vs.; p=0,041). W grupie kontrolnej nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian FVC ani po roku, ani po 2 latach względem wartości początkowych (wartość początkowa 77,59 ± 19,45 vs. w 1 roku obserwacji: 77,72 ± 18,29 vs. w 2 roku obserwacji 77,18 ± 19,25; p=NS). Dla porównania grupy RTX z grupą kontrolną w odniesieniu do zmian FVC, różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (p=0,063).

Dla 7. letniego okresu obserwacji, w grupie RTX pacjenci mieli wyższe wartości FVC względem baseline, jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (odpowiednio: 91,60 ± 14,81 vs. baseline: 80,60 ± 21,21; p=0,158). Natomiast w grupie kontrolnej zaobserwowana różnica w FVC względem wartości początkowych była istotna statystycznie (odpowiednio: 61,11 ± 15,73 vs. baseline: 77,72 ± 18,29; p=0,001). Dla porównania obu grup, wykazano istotną statystycznie większą poprawę FVC w grupie RTX niż w grupie kontrolnej (p=0,013).

DLCO

W 2. letnim okresie obserwacji w grupie stosującej RTX stwierdzono poprawę w odniesieniu do zdolności dyfuzji gazów w płucach (ang. diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO) względem wartości początkowych, jednak nie była ona istotna statystycznie (59,22 ± 18,17 (baseline) vs. 61,51 ± 17,58 (po 2 latach leczenia); p=0,053). W grupie stosującej standardową terapię DLCO pozostała stabilna względem wartości początkowych: 64,24 ± 25,56 (baseline) vs. 63,12 ± 23,98 (po 2 latach leczenia) (p=0,384). Dla porównania grupy RTX z grupą kontrolną w odniesieniu do zmian DLCO nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (odpowiednio dla 1 roku obserwacji: p=0,398 i dla 2 lat obserwacji: p=0,966)

Po 7 latach obserwacji, w grupie RTX DLCO pozostawała na stabilnym poziomie (początkowo: 59,08 ± 18,17 vs. po 7 latach: 60,66 ± 24,71; p=NS), a w grupie kontrolnej uległa istotnemu statystycznie obniżeniu (początkowo:

64,50 ± 25,56 vs. po 7 latach: 51,08 ± 15,69; p=0,004). Natomiast porównanie obu grup wykazało brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do DLCO (p=0,495).

Ocena wg zmodyfikowanej Skali Rodnana (ang. modified Rodnan Skin Scale, mRSS)

W grupie RTX stwierdzono istotną statystycznie poprawę dotyczącą zgrubień skórnych ocenianych za pomocą skali mRSS (średnia): początkowo: 14,72 ± 10,52 vs. po roku: 8,83 ± 7,83 vs. po 2 latach: 5,93 ± 5,15 vs. po 3 latach: 4,53 ± 5,29 vs. po 4 latach: 5,37 ± 8,34; p<0,01 dla każdego porównania). W grupie kontrolnej również stwierdzono poprawę mierzoną w skali mRSS względem wartości początkowych. Po roku obserwacji wyniki nie były istotne statystycznie, natomiast dla dłuższych okresów obserwacji wyniki osiągnęły istotność statystyczną: baseline: 17,78 ± 9,48 vs. po roku: 15,78 ± 9,89 (p=0,064) vs. po 2 latach: 13,72 ± 9,67 (p=0,03) vs. po 3 latach: 15,53 ± 9,53 (p=0,041) vs. po 4 latach: 13,64 ± 8,56 (p=0,023). W grupie RTX w porównaniu z komparatorem wykazano istotną statystycznie poprawę w mRSS we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (rok: p=0,002; 2 lata: p=0,015; 3 lata: p=0,002 i 5 lat: p=0,029), z wyjątkiem okresu obserwacji wynoszącym 4 lata (p=0,053).

Analiza Kaplana-Meiera nie wykazała różnic między grupami w odniesieniu do przeżycia (p=0,123, test log-rank).

Bezpieczeństwo

W grupie RTX zastosowane leczenie było dobrze tolerowane, nawet w przypadku zaawansowanej twardziny układowej z obecnością chorób współistniejących. Podczas całego okresu obserwacji zareportowano 5 zgonów. Spośród nich 3 dotyczyły osób ze stwierdzoną zaawansowaną chorobą płuc przed rozpoczęciem terapii RTX, a przyczyną śmierci była niewydolność oddechowa. U jednego pacjenta przyczyną śmierci był rak płuc, zdiagnozowany po około 1 roku od rozpoczęcia terapii RTX. Również u 1 pacjenta stwierdzono nagły zgon podczas snu, nie określono jednak jego przyczyny.

W grupie RTX 3 pacjentów z ciężkim zajęciem płuc wymagało hospitalizacji i zastosowania dożylniej antybiotykoterapii z powodu infekcji płuc. W 1 przypadku przyczyną infekcji był cytomegalowirus. Jeden pacjent był hospitalizowany z powodu infekcji układu moczowego. U 1 pacjenta będącego nosicielem HBV (wirus zapalenia wątroby typu B), stosującego lamiwudynę, podczas terapii RTX stwierdzono reakcję związaną z HBV (zastosowano leczenie antywirusowe, a następnie kontynuowano leczenie RTX). U jednego pacjenta, krótko po rozpoczęciu terapii RTX stwierdzono raka prostaty – stwierdzono, iż wiek pacjenta oraz wcześniej występujące objawy ze strony układu moczowego mogły wskazywać na wcześniejszą obecność nowotworu. U 2 pacjentów stwierdzono łagodną reakcję związaną z infuzją.

W grupie kontrolnej zareportowano 2 zgony podczas okresu obserwacji. W obu przypadkach związane one były z płucną manifestacją choroby oraz współistniejącą rozległą chorobą płuc w jednym przypadku, a w drugim z płucnym nadciśnieniem tętniczym. Pięciu pacjentów z infekcjami płucnymi i 4 z infekcjami układu moczowego wymagało hospitalizacji i podania antybiotykoterapii. W 4 przypadkach infekcje nawracały. Jeden pacjent wymagał hospitalizacji z powodu owrzodzeń paliczek (ang. digital ulcers) i wymagał antybiotykoterapii i leczenia iloprostem. Jedna pacjentka podjęła decyzję o przerwaniu ciąży z powodu terapii z zastosowaniem mykofenolanem mofetylu.

Stwierdzono, że odsetki zgonów podczas okresu obserwacji w porównywanych grupach były podobne (15% w grupie RTX vs. 11% w grupie kontrolnej, p=0,68).

Jordan 2014

W publikacji Jordan 2014 opisano badanie obserwacyjne, w którym porównywanymi grupami byli pacjenci z twardziną układową stosujący RTX oraz pacjenci nieleczeni RTX. Dane dotyczące grupy RTX pozyskano z 42 ośrodków uczestniczących w EUSTAR (European Scleroderma Trial and Research), okres obserwacji wynosił 6 miesięcy. Pacjenci byli prospektywnie włączani do badania i stosowali RTX po decyzji lekarza, w ramach rutynowej praktyki klinicznej. Grupę kontrolną stanowili pacjenci dobrani z bazy danych EUSTAR niestosujący terapii RTX.

Do grupy RTX byli włączani pacjenci, którzy spełnili kryteria ACR dotyczące twardziny układowej, byli leczeni RTX i u których dokonano co najmniej 1 oceny leczenia. Do grupy kontrolnej kwalifikowano pacjentów spełniających kryteria ACR dla twardziny układowej, nieleczeni RTX i u których dokonano co najmniej 1 oceny leczenia z zastosowaniem zmodyfikowanej skali Rodnana (ang. modified Rodnan Skin Scale, mRSS). Z badania wykluczano pacjentów, u których zastosowano autologiczny przeszczep komórek macierzystych podczas okresu obserwacji. W grupie RTX, w odniesieniu do pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc (ang. interstitial lung disease, ILD), włączano pacjentów z ILD definiowaną jako natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity, FVC) mniejsza niż 70% przewidywanej FVC oraz obecne objawy zwłóknienia płuc.

Pierwszorzędowym punktem końcowym były zmiany w mRSS w porównywanych grupach względem wartości początkowych. Drugorzędowym punktem końcowym były zmiany FVC u pacjentów z ILD względem wartości początkowych w porównywanych grupach oraz bezpieczeństwo. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania RTX były oceniane po zastosowaniu pojedynczego cyklu leczenia.

Do grupy RTX włączono 72 pacjentów. Jeden pacjent został wykluczony z powodu zastosowania u niego autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, 1 z powodu niespełnienia kryteriów ACR, a 7 ze względu na niestawienie się na wizytę kontrolną. Ostatecznie w badaniu oceniano wyniki dla 63 pacjentów w grupie RTX. Najczęściej stosowanym schematem leczenia (u 75% pacjentów) było podawanie RTX w dawce 1 000 mg co 2 tygodnie. 49% pacjentów stosowało jednocześnie z RTX metyloprednizolon, 65% stosowało inne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs).

Skuteczność – włóknienie skóry

Dla 46 z 63 pacjentów były dostępne dane odnoszące się do włóknienia skóry. Okres trwania choroby wynosił 5 lat (zakres: 3-10). Podczas okresu obserwacji wynoszącego 7 miesięcy (zakres: 5-9 miesięcy) w grupie RTX mRSS istotnie statystycznie zmniejszył się względem wartości początkowych z $18,1 \pm 1,6$ do $14,4 \pm 1,5$ ($p=0,0002$), co stanowiło spadek o $15,0 \pm 5,3\%$ ($p=0,008$). Istotnie statystycznie zmniejszenie mRSS stwierdzono również w podgrupie pacjentów z postacią ograniczoną twardziny układowej ($n=35$) (z $22,1 \pm 1,6$ do $17,7 \pm 1,6$ w ciągu 6 miesięcy obserwacji, $p=0,0005$; spadek o $16,7 \pm 5,5\%$, $p=0,005$) oraz w podgrupie pacjentów z ciężką uogólnioną postacią choroby ($n=25$) (z $26,6 \pm 1,4$ do $20,3 \pm 1,8$ w okresie 6 miesięcy, $p=0,0001$; spadek o $24,0 \pm 5,2\%$, $p=0,0001$).

W badaniu dokonano porównania wyników podgrupy pacjentów z ciężką uogólnioną postacią choroby stosującej RTX ($n=25$) z grupą niestosującą RTX ($n=25$). W grupie RTX stwierdzono istotnie statystycznie niższy mRSS niż w grupie kontrolnej. Absolutna zmiana względem wartości początkowej była istotna statystycznie (RTX: $6,3 \pm 1,4$, vs. grupa kontrolna: $1,9 \pm 1,0$; $p=0,02$). Według autorów badania, procentowa zmiana mRSS w grupie RTX względem wartości początkowej była istotna klinicznie (w grupie RTX: spadek o $24,0 \pm 5,2\%$ vs. $7,7 \pm 4,3\%$ spadek w grupie kontrolnej; $p=0,03$).

Skuteczność – włóknienie płuc

Skuteczność RTX w leczeniu objawów płucnych twardziny układowej oceniana była u 9 pacjentów. Mediana czasu trwania choroby wyniosła 6 lat (zakres: 4-12), 66% pacjentów miało uogólnioną postać choroby. Okres obserwacji wynosił 6 miesięcy (zakres: 4-12).

Po zastosowaniu terapii RTX stwierdzono, iż FVC pozostała stabilna względem wartości początkowych: $60,6 \pm 2,4\%$ vs. $61,3 \pm 4,1\%$ ($p=0,5$). Zdolność dyfuzji gazów w płucach (ang. diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, DLCO) po zastosowaniu RTX istotnie statystycznie poprawiła się względem wartości początkowych: $41,1 \pm 2,8$ vs. $44,8 \pm 2,7\%$ ($p=0,03$).

Wyniki uzyskane w grupie RTX porównano z grupą kontrolną. W odróżnieniu do grupy RTX, w grupie kontrolnej stwierdzono spadek FVC w czasie okresu obserwacji w porównaniu do wartości początkowych. Stwierdzono istotne statystycznie różnice między porównywanymi grupami w odniesieniu do FVC% zarówno w odniesieniu do procentowej zmiany (RTX: $0,4 \pm 4,4$ vs. grupa kontrolna: $-7,7 \pm 3,6$; $p=0,002$), jak i zmiany absolutnej (RTX: $0,8 \pm 2,2$ vs. grupa kontrolna: $-4,8 \pm 1,7$; $p=0,01$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w DLCO pomiędzy porównywanymi grupami (grupa RTX: $3,7 \pm 1,4$ vs. grupa kontrolna: $6,2 \pm 6,2$; $p=0,9$).

Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono dane dotyczące wszystkich pacjentów włączonych do badania. W grupie otrzymującej RTX powikłania kardiologiczne / nerkowe wystąpiły u 1 pacjenta, również u 1 pacjenta stwierdzono arytmie. Raportowano również: zmęczenie (u 14/56 pacjentów, 25%), infekcje (u 11/53 pacjentów, 21%), nudności (u 2/48 pacjentów, 4%) i dreszcze (u 3/48 pacjentów, 6%). Reakcje nadwrażliwości zaobserwowano u 2/54 (4%) pacjentów, co wymagało zastosowania u nich dodatkowej terapii metotreksatem (MTX). Nie stwierdzono żadnego przypadku przełomu nerkowego (ang. renal crisis), pomimo częstego stosowania metyloprednizolonu podczas terapii RTX. Nie zaraportowano wystąpienia żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Opinie ekspertów**Tabela 13. Skuteczność praktyczna wg ekspertów klinicznych**

prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii	prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa
„Nie mamy doświadczenia klinicznego. Na podstawie piśmiennictwa skuteczność wydaje się stosunkowo wysoka.”	<p>„Najczęstszym sposobem podania leku jest jego podanie w dwóch wlewach po 1000 mg w odstępie 2 tygodni (innym jest podanie 4 wlewów po 375 m/m² powierzchni ciała co 7 dni). Zwykle kontynuowane jest leczenie lekami klasycznymi wymienionymi powyżej.</p> <p>Obserwuje się znamienne zmniejszenie zmian skórnych mierzonych zmodyfikowaną skalą Rodnana (mRSS) z 22.1±1.6 do 17.7±1.6 (p=0.0005) po 6 (3–9) miesiącach obserwacji. Dane są bardziej widoczne w ciężkiej rozsianej chorobie (mRSS≥16) gdzie średni mRSS zmniejszył się z 26.6±1.4 do 20.3±1.8 (p=0.0001) po 6 (5–9) miesiącach obserwacji.</p> <p>U chorych z włóknieniem płuc nie było pogorszenia wskaźników objętości płuc (FVC) po 6 miesiącach (4-12 mies) (60.6±2.4 vs. 61.3 ±4.1%; p=0.5)., a pojemność dyfuzyjna (DLCO) poprawiła się znamienne (z 41.1±2.8 do 44.8±2.7%; p=0.03), przy braku takiej zmiany w grupie porównawczej.⁴</p> <p>Większe efekty obserwowano po 2 latach obserwacji gdyż FVC wzrosło do 77.13±7.13 z 68.13±6.96 (p<0.0001), a DLCO do 63.13±7.65 z 52.25±7.32, p<0.001). Stwardnienie skóry mierzone za pomocą MRSS poprawiło się do 4.87±0.83 z 13.5±2.42, p<0.0001).⁵</p>

⁴ Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. Jordan S, et al. Ann Rheum Dis 2015;74:1188–1194. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204522

⁵ Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. Daoussis A et. al.: Clin Exp Rheumatol 2012; 30 (Suppl. 71): S17-S22.

A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Daoussis A et. al. Seminars in Arthritis and Rheumatism 46 (2017) 625–631.

7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) MabThera ocenę profilu bezpieczeństwa dokonano w podziale na pacjentów z poszczególnymi zarejestrowanymi rozpoznaniem.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie pacjentów z chłoniakami niezarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową:

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (DN) leku były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu oraz powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów. Ponadto, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: neutro-, leuko- i trombocytopenie, obrzęk naczynioruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG.

Najczęściej raportowanymi poważnymi działaniami niepożądanymi były zdarzenia sercowo-naczyniowe, infekcje, DN związane z wlewem (w tym zespół uwolnienia cytokin, zespół lity guza), reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów:

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (DN) leku były reakcje związane z wlewem dożylnym (częstość wyniosła 23% w przypadku pierwszego wlewu; raportowano m.in. nadciśnienie tętnicze, nudności, zaczerwienienie, gorączkę, świąd, pokrzywkę, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie, katar, dreszcze, tachykardię, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień). Ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew zgłaszano w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Ponadto do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, ból głowy, zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM.

Poza DN obserwowanymi w badaniach, w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłoszono postępującą wielogniskową leukoencefalopatię oraz reakcję podobną do choroby posurowiczej.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń:

Do najczęstszych działań niepożądanych należą: biegunka, przykurcze mięśniowe, obrzęki obwodowe, bóle stawów, bezsenność, kaszel, nadciśnienie, duszność, krwawienie z nosa, bóle pleców, zawroty głowy, drżenia.

Ponadto, zwrócono uwagę na występowanie, m.in.: DN związanych z wlewem (w tym: zespół uwolnienia cytokin, zaczerwienienie, podrażnienie gardła i drżenia), zakażeń, DN dotyczących układu sercowo-naczyniowego, reaktywacji WZW typu B, hipogammaglobulinemii, neutropenii.

W dniu 01.04.2019 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), European Medicines Agency (EMA) oraz Food and Drug Administration (FDA) w celu odnalezienia dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego MabThera. Odnalezione komunikaty dotyczyły jedynie działań niepożądanych, które zostały już uwzględnione w aktualnym ChPL MabThera (m.in. ciężkie reakcje na wlew, zaburzenia o charakterze krążeniowo-oddechowym, ciężkie reakcje skórne, reaktywacja WZW typu B).

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Jak wskazano w rozdz. 4.2.2. niniejszego opracowania, twardzina układowa nie jest wskazaniem zarejestrowanym dla leku MabThera. Został on zarejestrowany do stosowania w leczeniu: chłoniaków nieziarniczych, przewlekłej białaczki limfocytowej, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz ziarniniakowości z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń (w raportach EMA, balans korzyści do ryzyka dla leku MabThera oceniono jako pozytywny [AR EMA 2016/2014/2013/2010]).

Tabela 14. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii wg opinii eksperta

<p>prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>	<p>prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa</p>
<p>„Trudno ocenić, są takie przypadki kliniczne, u których żadna metoda nie skutkuje i wówczas na pewno warto spróbować rytuksymabu.”</p>	<p>„Powikłania po podaniu rytuksymabu są nieistotne klinicznie. Korzyści zdecydowanie je przewyższają.”⁶</p>

⁶ Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. Jordan S, et al. Ann Rheum Dis 2015;74:1188–1194. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204522

9. Konkurencyjność cenowa

Stwierdzono brak alternatywnej technologii lekowej dla wnioskowanej populacji (patrz rozdz. 11. niniejszego opracowania). Koszty związane ze stosowaniem ocenianej technologii lekowej przedstawiono w rozdz. 10. niniejszego opracowania

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

Liczebność populacji docelowej (tj. liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem, która przyjmowałaby rytuksymab przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych) wynosi:

- 5-10 osób – wg prof. Joanny Narbutt (Konsultant Krajowej w dziedzinie dermatologii i wenerologii);
- 300-500 osób rocznie – wg prof. Witolda Tłustochowicza (Kierownika Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa), są to oszacowania własne eksperta (ze względu na brak danych epidemiologicznych).

W zleceniu MZ wskazano, iż planowana liczba cykli leczenia rytuksymabem wynosi 3, podczas których zużyciu ulegnie 12 fiolek leku.

Koszty terapii rytuksymabem przedstawiono w trzech wariantach. W pierwszym wykorzystano dane ze zlecenia MZ, zgodnie z którym koszt 3 cykli leczenia 1 pacjenta (2 podania po 2 fiołki, co 14 dni) wynosi ████████ PLN netto, a koszt leczenia populacji docelowej (5-500 osób) od ████████ do ████████ PLN netto. W drugim wariancie zastosowano cenę rytuksymabu z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2019 r. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszego opracowania), przy której koszt 3 cykli leczenia 1 pacjenta wyniósł 77,02 tys. PLN brutto, a koszt leczenia populacji docelowej wyniósł od 385,09 tys. do 38,51 mln PLN brutto. W trzecim wariancie koszt 3 cykli leczenia oszacowano w oparciu o cenę leku, wyliczoną zgodnie z komunikatem DGL za okres I-XII.2018 r.⁷, przy której wyniósł on 56,78 tys. PLN za leczenie 1 pacjenta, a koszt 3 miesięcznej terapii dla populacji docelowej: od 1,23 mln do 123,03 mln PLN brutto.

Tabela 15. Dane kosztowe dla technologii ocenianej

	na podstawie danych ze zlecenia MZ (netto)	na podstawie danych z obwieszczenia MZ (brutto) ^A	na podstawie komunikatu NFZ (brutto) ^B
na 1 pacjenta za 3 cykle	██████	77 017,80	56 783,18
na 5 pacjentów za 3 cykle	██████	385 089,00	283 915,91
na 500 pacjentów za 3 cykle	██████████	38 508 900,00	28 391 591,33
na 1 pacjenta za roczną terapię (52 tyg.)	██████	333 743,80	246 060,46
na 5 pacjentów za roczną terapię (52 tyg.)	██████████	1 668 719,00	1 230 302,29
na 500 pacjentów za roczną terapię (52 tyg.)	██████████	166 871 900,00	123 030 229,11

^A uwzględniono wysokość limitu finansowania wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.03.2019 r.

^B komunikat DGL za okres styczeń-grudzień 2018 r.

⁷ Dane te mogą, ale nie muszą, odzwierciedlać rzeczywistego RSS zastosowanego dla tego produktu leczniczego.

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

W Agencji w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu twardziny układowej, w dniu 27.03.2019 r. przeszukano następujące strony internetowe:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR) <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) <http://www.ptderm.pl/>;
- The European League Against Rheumatism (EULAR) <https://www.eular.org/index.cfm>;
- The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) <http://eustar.org/>
- Federation of European Scleroderma Associations aisbl (FESCA) <http://www.fesca-scleroderma.eu/wordpress/>;
- European Dermatology Forum (EDF) <https://www.edf.one/home>;
- National Institute For Health And Clinical Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- Guidelines International Network (GIN) <https://www.g-i-n.net/>;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- Trip database <https://www.tripdatabase.com/>.

Ww. wytycznych klinicznych poszukiwano także w trakcie przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych, opisanego w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne: 1 polskie (PTD 2017), 2 europejskie (EULAR 2016 i EDF 2018) oraz 1 brytyjskie (BSR/ BHPR 2016).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wytyczne kliniczne

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
PTD 2017 (Polska)	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia twardziny układowej</u></p> <p>Decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta po wnklowej analizie nasilenia zmian skórnych, czasu trwania, aktywności choroby oraz dolegliwości i zmian w narządach wewnętrznych.</p> <p>Chorzy z wczesną SSc z uogólnionymi stwardnieniami skóry (ang. early diffuse cutaneous SSc, early dcSSc) i agresywnie postępującą chorobą śródmiąższową płuc wymagają włączenia intensywnej terapii immunosupresyjnej i podania metotreksatu (MTX), mykofenolanu mofetylu (MMF) lub cyklofosfamidu (CYC). Niektórzy z tych chorych mogą być także kwalifikowani do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplant, ASCT). Kobiety z SSc nie powinny stosować środków antykoncepcyjnych i hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), ponieważ estrogeny mogą mieć niekorzystny wpływ na SSc.</p> <p>Ponadto, w wytycznych wskazano, iż w przypadku zajęcia skóry, „zgodnie z rekomendacjami ekspertów EULAR w pierwszej linii terapii stwardnienia skóry zaleca się stosowanie MTX. W przypadku wystąpienia działań ubocznych lub nieskuteczności można stosować MMF, CYC i.v., glikokortykosteroidy w małych dawkach lub rytuksymab.” Również u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc (ILD) o ciężkim, postępującym przebiegu, niereagujących na leczenie MMF „można rozważyć także stosowanie rytuksymabu w monoterapii lub skojarzeniu z CYC”.</p> <p>Rekomendowane terapie u chorych na twardzinę układową</p> <p><u>Objaw Raynauda:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • antagoniści kanałów wapniowych (pochodne dihydropirydyny), np. nifedypina (siła rekomendacji: A) • inhibitory fosfodiesterazy typu 5 – sildenafil (siła rekomendacji: A) • iloprost (wlewy i.v./p.o.) (siła rekomendacji: A) • alprostacyl (wlewy i.v.) (siła rekomendacji: A) • fluoksetyna (siła rekomendacji: A) <p><u>Zmiany troficzne na opuszkach palców:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • iloprost (wlewy i.v./p.o.) (siła rekomendacji: A) • inhibitory fosfodiesterazy typu 5 – sildenafil, tadalafil (siła rekomendacji: A) • antagonist receptoru endotelinowego – bozentan (siła rekomendacji: A) <p><u>Nadciśnienie płucne:</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • antagonist receptorów endotelinowych – bozentan, ambrisentan, macytentan; inhibitory PDE5; riociguat (siła rekomendacji: B) • epoprostenol (siła rekomendacji: A) • iloprost, treprostinil (siła rekomendacji: B) <p><u>Zajęcie skóry lub włóknienie narządów wewnętrznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat (siła rekomendacji: A) • cyklofosfamid (siła rekomendacji: A) • mykofenolan mofetylu (siła rekomendacji: A) • autologiczny przeszczep komórek macierzystych (siła rekomendacji: A) <p><u>Twardzinowy przełom nerkowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory ACE (siła rekomendacji: C) <p><u>Zajęcie przewodu pokarmowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory pompy protonowej (siła rekomendacji: B) • leki prokinetyczne (siła rekomendacji: C) • antybiotyki - chinolony, amoksycylina + kwas klawulanowy, metronidazol, doksycyklina (siła rekomendacji: D). <p>W wytycznych przedstawiono również zalecenia dotyczące zmiany stylu życia, w tym m.in.: unikanie nagłych zmian temperatury, unikanie dymu tytoniowego, unikanie leków prowokujących skurcz naczyń i zmniejszenie narażenia na stres i podjęcie prób radzenia sobie ze stresem.</p> <p><i>W publikacji nie podano definicji użytej klasyfikacji siły dowodów. Brak informacji o źródle finansowania. Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</i></p>
<p>EDF 2018 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą diagnozy i leczenia chorób stwardniających skóry, w tym twardziny układowej</p> <p>Leczenie należy dostosować indywidualnie, w zależności od zajętych narządów. W wytycznych wskazano możliwe do zastosowania leczenie, jednak nie wskazano, które cząsteczki są rekomendowane.</p> <p><u>Objaw Raynauda:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • antagoniści kanałów wapniowych • iloprost • inhibitory fosfodiesterazy typu 5, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), antagoniści receptora angiotensyny (ATRA) <p><u>Owrzodzenia paliczków:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • iloprost • bosentan • inhibitory fosfodiesterazy typu 5 <p><u>Zwłóknienie skóry:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia i/lub pozaustrojowa fotofereza (w łagodnych zmianach, jako I linia leczenia) • metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid ± fototerapia, pozaustrojowa fotofereza • ciężkie przypadki: należy rozważyć przeprowadzenie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych <p><u>Zmiany płucne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu <p><u>Zajęcie przewodu pokarmowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory pompy protonowej • H₂ blokery • leki prokinetyczne • leki przeciwbiegunkowe • żywienie pozajelitowe <p><u>Zajęcie układu moczowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory ACE. <p><i>Autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów. Źródło finansowania: nie zadeklarowano.</i></p>
<p>EULAR 2016</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia twardziny układowej</p> <p><u>Objaw Raynauda:</u></p>

<p>(Europa)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • antagoniści kanałów wapniowych (pochodne dihydropirydyny), np. nifedypina (siła rekomendacji: A) • iloprost (wlewy i.v.) (siła rekomendacji: A) • fluoksetyna (siła rekomendacji: C) <p><u>Owrzodzenia paliczków:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • iloprost (wlewy i.v.) (siła rekomendacji: A) • inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (siła rekomendacji: A) • bozentan (siła rekomendacji: A) <p><u>Nadciśnienie płucne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • antagonistą receptora endotelinowego – bozentan, ambrisentan, macytentan; inhibitory PDE5; riocyguat (siła rekomendacji: B) • epoprostenol wlewy (i.v.) (siła rekomendacji: A) • iloprost, treprostinil (siła rekomendacji: B) <p><u>Zajęcie skóry lub płuc:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat może być rozważony w leczeniu skórnej manifestacji wczesnej uogólnionej twardziny układowej (siła rekomendacji: A) • cyklofosfamid (siła rekomendacji: A) • autologiczny przeszczep komórek macierzystych powinien być rozważony u wyselekcjonowanej grupy pacjentów z szybko postępującą twardziną układową, u których występuje ryzyko niewydolności narządów (siła rekomendacji: A) <p><u>Twardzinowy przełom nerkowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory ACE (siła rekomendacji: C) <p><u>Zajęcie przewodu pokarmowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory pompy protonowej (siła rekomendacji: B) • leki prokinetyczne (siła rekomendacji: C) • antybiotyki (siła rekomendacji: D). <p><i>Siłę rekomendacji podano na podstawie metodologii GRADE, nie podano jednak szczegółowych informacji.</i></p> <p><i>Autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: grant naukowy EULAR dla grupy opracowującej rekomendację EUSTAR SSs.</i></p>
<p>BSR/ BHPR 2016</p> <p>(Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia twardziny układowej</p> <p><u>Wczesna postać twardziny układowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie immunosupresyjne: metotreksat, mykofenolan mofetylu lub i.v. cyklofosfamid (III, C), • w niektórych przypadkach można rozważyć zastosowanie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (IIa, C), • leczenia zmian skórnych: metotreksat (II, B) lub mykofenolan mofetylu (III, C), albo cyklofosfamid (III, C), sterydoterapia w najniższych możliwych dawkach z jednoczesnym monitorowaniem funkcji nerek (III, C), ewentualnie rytuksymab (III, C), <p>W wytycznych wskazano również terapie możliwe do zastosowania w zależności od zajętych organów:</p> <p><u>Objaw Raynauda:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I linia leczenia: antagoniści kanałów wapniowych (Ia, A), antagoniści angiotencyny (Ib, C) • selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, α-blokery, statyny (III, C), • inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (IIa, C) • iloprost (Ia, C), w przypadku ciężkiej i/lub nawracającej choroby można rozważyć sympatektomię (III, D). <p><u>Owrzodzenia paliczków:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • doustne leki rozszerzające naczynia (III, C), • sildenafil, bosentan (I, A), • w przypadku ciężkiej aktywnej choroby należy zastosować prostanoid (Ia, B), u pacjentów z nawracającą, oporną chorobą: inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (IIa, B) lub prostanoid (Ia, B) lub bosentan (Ia, B), • w przypadku ciężkiej i/lub nawracającej choroby można rozważyć sympatektomię (III, D). <p><u>Twardzina płuc:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid (i.v.) (I, A/B), mykofenolan mofetylu podawany zamiast lub po cyklofosfamidzie (II, B). <p><u>Zajęcie przewodu pokarmowego:</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • w refluksie żołądkowo-jelitowym i dysfagii: antagoniści receptora H₂ (III, C), • w dysfagii i refluksie: antagoniści dopaminy (III, C), • żywienie pozajelitowe (III, C), • w przeroście jelit: okresowe podawanie antybiotyków o szerokim spektrum działania (III, C), • leki przeciwbiegunkowe (III, C). <p><u>Zmiany nerkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory konwertazy angiotensyny (III, C), • inne leki hipertensyjne (III, C). <p><u>Zaburzenia kardiologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • skurczowa niewydolność serca: immunosupresja z lub bez zastosowania rozrusznika serca (IV, D), wszczepiany kardiowerter defibrylator (III, D), inhibitory konwertazy angiotensyny, selektywne β-blokery (IV, D), • rozkurczowa niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory: diuretyki (IV, D), antagoniści kanałów wapniowych (III, D). <p><u>Objawy skórne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ważne jest odpowiednie nawilżenie skóry, szczególnie nawilżaczami na bazie lanoliny (III, C), • leki przeciwhistaminowe powinny być często stosowane w przypadku swędzenia (III, C), • aktualne opcje leczenia teleangiektazji obejmują stosowanie kamuflażu skóry i stosowanie terapii intensywnym światłem pulsacyjnym (III, C). <p><u>Kalcynoza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • antybiotykoterapia (III, D), • interwencje chirurgiczne w przypadku ciężkiej, odpornej na leczenie kalcynozy, poważnie wpływającej na funkcjonowanie i jakość życia (III, D). <p><u>Objawy mięśniowo-szkieletowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie immunomodulujące, takie, jak stosowane przy innych manifestacjach choroby, np. skórnych (III, C). <p><i>Siła dowodów: siłę rekomendacji oceniano od A: przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne ocenione na I do D: III poziom dowodów – badania nieanalityczne lub IV – opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła finansowania.</i></p>
--	--

Tabela 17. Technologie alternatywne według ekspertów klinicznych

Technologie alternatywne	prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii	prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa
obecnie stosowane w Polsce	„Leczenie twardziny układowej zależy od stanu klinicznego. Niekiedy wystarczająca jest obserwacja, ale w przebiegu postępującego procesa stosujemy: metotreksat, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, inhibitory fosfodiesterazy typu 5, bozentan, epoprostenol, a nawet autologiczny przeszczep komórek macierzystych.”	„We włóknieniu płuc: Cyklofosfamid we wlewach comiesięcznych w dawce 600/mg/m ² powierzchni ciała w odstępach co 30 dni. Alternatywnie cyklofosfamid doustnie w dawce 2 mg/kg.c.c./dz. W zajęciu skóry: Metotreksat w dawce 25 mg/tydz podskórnie. W obydwu wskazaniach w drugiej linii mykofenolan mofetylu w dawce 3,0-4,0 g/dobę.”
najtańsze	„cyklofosfamid, metotreksat”	„Wszystkie powyższe są podobne kosztowo.”
najskuteczniejsze	„Nie ma takiej, stosuje się różne leczenie w zależności od manifestacji klinicznej; generalnie efektywność jest słaba.”	„We włóknieniu płuc leczenie cyklofosfamidem. W zmianach skórnych leczenie metoteksatem.”
rekomendowane w wytycznych klinicznych	„W wytycznych PTD są wymienione wszystkie metody rekomendowane.”	„Cyklofosfamid we wlewach dożylnych.”

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla rytuksymabu mogą być wszystkie substancje czynne wymienione w wytycznych klinicznych, które nie są aktualnie refundowane w Polsce w rozpoznaniu twardzina układowa.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.02.2019 r. spośród wskazanych w wytycznych częściach, które można stosować w leczeniu twardziny układowej wszystkie są aktualnie w Polsce refundowane.

W związku z powyższym uznano, że w rozważanym przypadku nie ma technologii lekowej, która mogłaby stanowić alternatywną terapię dla wnioskowanej populacji. Należy jednak zauważyć, iż zgodnie z wytycznymi w leczeniu twardziny układowej, u niektórych pacjentów można zastosować świadczenia takie jak: autologiczny przeszczep komórek macierzystych, fototerapię lub pozaustrojową fotoferezę.

12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Boonstra 2017	Boonstra M, Meijs J, Dorjée AL, et al., Rituximab in early systemic sclerosis, RMD Open. 2017 Jul 28; 3 (2): e000384
Daoussis 2010	Daoussis D, et al., Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study, Rheumatology (Oxford). 2010 Feb; 49 (2): 271-280
Daoussis 2017	Daoussis D, et al., A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease, Semin Arthritis Rheum. 2017; 46(5): 625-631
Jordan 2014	Jordan S, Distler JHW, Maurer B, et al., Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group, Ann Rheum Dis Published Online First: January 17, 2014, doi:10.1136/annrheumdis-2013-204522
Narvaez 2019	Narváez J, et al., Effectiveness and safety of rituximab for the treatment of refractory systemic sclerosis associated calcinosis: A case series and systematic review of the literature, Autoimmun Rev. 2019 Mar; 18 (3): 262-269

Rekomendacje kliniczne

BSR/BHPR 2016	Denton CP, et al., BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis, Rheumatology (Oxford). 2016 Oct; 55 (10): 1906-10
EDF 2018	Knobler R, et al., European dermatology forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Developed by the Guideline Subcommittee "Scleroderma-Morphea" of the European Dermatology Forum 2018
EULAR 2016	Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al., Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis, Ann Rheum Dis. 2017 Aug; 76 (8): 1327-1339
PTD 2017	Krasowska D, et al., Twardzina układowa – rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 2: leczenie, Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2017, 104, 583–596

Pozostałe publikacje

AR EMA 2010	Assessment report For MabThera (rituximab), 25.10.2010, EMA/615529/2010
AR EMA 2013	CHMP) extension of indication variation assessment report MabThera, 21.03.2013, EMA/462277/2013
AR EMA 2014	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report MabThera International non-proprietary name: rituximab, 23.01.2014, EMA/CHMP/71722/2014
AR EMA 2016	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report MabThera International non-proprietary name: rituximab, 01.04.2016, EMA/276108/2016
ChPL MabThera	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 1.04.2019 r.)
Obwieszczenie Ministra Zdrowia	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.
Orpha.net	https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=39&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Scleroderma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Scleroderma&title=Scleroderma&search=Disease_Search_Simple (dostęp dnia: 1.04.2019)
OT.4311.1.2018	Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację: Meladynine (methoxsalenum) we wskazaniach: bielactwo, kontaktowe zapalenie skóry, liszaj twardzinowy i zanikowy, łuszczyca, łysienie plackowate, przyluszczyca plackowata wieloogniskowa, rogowiec skóry stóp i dłoni, twardzina układowa, ziarniak obrączkowy, wyprysk rąk i nóg, 02.03.2018 r.
Szczeklik 2016	Gajewski P (red.), Interna Szczeklika 2016, Medycyna Praktyczna, Kraków 2016: 1955-1963
Żebryk 2015	Żebryk P, Puszczewicz M, Autoprzeciwciała w twardzinie układowej, Postepy Hig Med Dosw (online), 2015; 69: 654-660

komunikat DGL
styczeń-
grudzień 2018

Komunikat DGL: Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych według kodów EAN od stycznia do grudnia 2018, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7315.html> (dostęp: 01.04.2019)

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#41	Search (((((((((((((((("Biomedical Research"[Mesh]) OR "Case Reports" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "Comparative Study" [Publication Type]) OR "Evaluation Studies" [Publication Type]) OR ((Evaluatio* AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR "Cohort Studies"[Mesh]) OR ((Cohor*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Longitudina*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Follow-Up[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Prospectiv*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Retrospect*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR "Case-Control Studies"[Mesh]) OR ((Case-Control[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Cross-Section*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh]) OR (((report*[Title/Abstract] OR (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) AND Case[Title/Abstract]) OR ((Comparat*[Title/Abstract] AND ((report*[Title/Abstract] OR (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Drug*[Title/Abstract] AND Approva*[Title/Abstract]) OR "Drug Approval"[Mesh])) AND (((((((("Recurrence"[Mesh] OR refractor* OR recurrent* OR relapse* OR treated) OR non naive) OR non treatment naive) OR non-treatment naive)) AND (((((((("Rituximab"[Mesh] OR Mabthera) OR rituximab) OR reditux) OR rituxan) OR GP2013) OR IDEC C2B8) OR IDEC-C2B8) OR CD20 Antibody, Rituximab) OR Rituximab CD20 Antibody)) AND (((((((("Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Sclerosis"[Mesh]) OR scleroderma) OR sclerosus) OR scleroderma) OR scleroses) OR scleroatrophic) OR atrophicus) OR lichen) OR sclerema) OR sclerodermia) OR systemic sclerosis) OR systemic scleroderma)))))) OR (((((((((((((((guideline*[Title/Abstract] OR Guidance*[Title/Abstract] OR recommendation*[Title/Abstract] OR standard*[Title/Abstract] OR consensus*[Title/Abstract]) OR Health Planning Guidelines) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline" [Publication Type] OR "standards" [Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference" [Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR Evidence-Based [Title/Abstract] OR Evidence Based [Title/Abstract] OR EvidenceBased [Title/Abstract]) OR (((((((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract]) AND (((control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract]) OR (((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND (((((((("Recurrence"[Mesh] OR refractor* OR recurrent* OR relapse* OR treated) OR non naive) OR non treatment naive) OR non-treatment naive)) AND (((((((("Rituximab"[Mesh] OR Mabthera) OR rituximab) OR reditux) OR rituxan) OR GP2013) OR IDEC C2B8) OR IDEC-C2B8) OR CD20 Antibody, Rituximab) OR Rituximab CD20 Antibody)) AND (((((((("Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Sclerosis"[Mesh]) OR scleroderma) OR sclerosus) OR scleroderma) OR scleroses) OR scleroatrophic) OR atrophicus) OR lichen) OR sclerema) OR sclerodermia) OR systemic sclerosis) OR systemic scleroderma))))))	260
#40	Search (((((((((((((((("Biomedical Research"[Mesh]) OR "Case Reports" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "Comparative Study" [Publication Type]) OR "Evaluation Studies" [Publication Type]) OR ((Evaluatio* AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR "Cohort Studies"[Mesh]) OR ((Cohor*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Longitudina*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Follow-Up[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Prospectiv*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Retrospect*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR "Case-Control Studies"[Mesh]) OR ((Case-Control[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Cross-Section*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh]) OR (((report*[Title/Abstract] OR (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) AND Case[Title/Abstract]) OR ((Comparat*[Title/Abstract] AND ((report*[Title/Abstract] OR (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Drug*[Title/Abstract] AND Approva*[Title/Abstract]) OR "Drug Approval"[Mesh])) AND (((((((("Recurrence"[Mesh] OR refractor* OR recurrent* OR relapse* OR treated) OR non naive) OR non treatment naive) OR non-treatment naive)) AND (((((((("Rituximab"[Mesh] OR Mabthera) OR rituximab) OR reditux) OR rituxan) OR GP2013) OR IDEC C2B8) OR IDEC-C2B8) OR CD20 Antibody, Rituximab) OR Rituximab CD20 Antibody)) AND (((((((("Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Sclerosis"[Mesh]) OR scleroderma) OR sclerosus) OR scleroderma) OR scleroses) OR scleroatrophic) OR atrophicus) OR lichen) OR sclerema) OR sclerodermia) OR systemic sclerosis) OR systemic scleroderma))))))	190
#39	Search (((((((((((((((guideline*[Title/Abstract] OR recommendation*[Title/Abstract] OR standard*[Title/Abstract] OR consensus*[Title/Abstract]) OR Health Planning Guidelines) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline" [Publication Type] OR "standards" [Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference" [Publication Type])) OR (((("Evidence-Based	135

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	Medicine"[Mesh]) OR Evidence-Based [Title/Abstract] OR Evidence Based [Title/Abstract] OR EvidenceBased [Title/Abstract]) OR (((((((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR Meta Analysis[Title/Abstract]) OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])) AND (((((((("Recurrence"[Mesh] OR refractor* OR recurrent* OR relapse*) OR treated) OR non naive) OR non treatment naive) OR non-treatment naive)) AND (((((((("Rituximab"[Mesh] OR Mabthera) OR rituximab) OR reditux) OR rituxan) OR GP2013) OR IDEC C2B8) OR IDEC-C2B8) OR CD20 Antibody, Rituximab) OR Rituximab CD20 Antibody)) AND (((((((("Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Sclerosis"[Mesh] OR scleroderma) OR sclerosus) OR sclerosus) OR scleroses) OR scleroatrophic) OR atrophicus) OR lichen) OR sclerema) OR sclerodermia) OR systemic sclerosis) OR systemic scleroderma))	
#38	Search (((((((((((("Biomedical Research"[Mesh] OR "Case Reports" [Publication Type] OR "Clinical Trial" [Publication Type] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR "Evaluation Studies" [Publication Type] OR ((Evaluatio* AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR "Cohort Studies"[Mesh] OR ((Cohor*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Longitudina*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Follow-Up[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Prospectiv*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Retrospect*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR "Case-Control Studies"[Mesh] OR ((Case-Control[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Cross-Section*[Title/Abstract] AND (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR "Cross-Sectional Studies"[Mesh] OR (((report*[Title/Abstract] OR (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) AND Case[Title/Abstract]) OR ((Comparat*[Title/Abstract] AND ((report*[Title/Abstract] OR (studi*[Title/Abstract] OR study*[Title/Abstract]))) OR ((Drug*[Title/Abstract] AND Approva*[Title/Abstract])) OR "Drug Approval"[Mesh])	7916122
#37	Search (((((((((((("guideline*[Title/Abstract] OR Guidance*[Title/Abstract] OR recommendation*[Title/Abstract] OR standard*[Title/Abstract] OR consensus*[Title/Abstract]) OR Health Planning Guidelines) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh] OR ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline" [Publication Type] OR "standards" [Subheading])) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type])) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh] OR Evidence-Based [Title/Abstract] OR Evidence Based [Title/Abstract] OR EvidenceBased [Title/Abstract]) OR (((((((study*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR trail*[Title/Abstract] OR experiment*[Title/Abstract])) AND (((control[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract] OR mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]))) OR (((("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])) OR Meta-Analysis[Title/Abstract] OR Meta Analysis[Title/Abstract] OR MetaAnalysis[Title/Abstract])) OR (((systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])	6389527
#36	Search (((((((((((("Recurrence"[Mesh] OR refractor* OR recurrent* OR relapse*) OR treated) OR non naive) OR non treatment naive) OR non-treatment naive)) AND (((((((("Rituximab"[Mesh] OR Mabthera) OR rituximab) OR reditux) OR rituxan) OR GP2013) OR IDEC C2B8) OR IDEC-C2B8) OR CD20 Antibody, Rituximab) OR Rituximab CD20 Antibody)) AND (((((((("Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Sclerosis"[Mesh] OR scleroderma) OR sclerosus) OR scleroses) OR scleroatrophic) OR atrophicus) OR lichen) OR sclerema) OR sclerodermia) OR systemic sclerosis) OR systemic scleroderma))	295
#35	Search (((((((("Recurrence"[Mesh] OR refractor* OR recurrent* OR relapse*) OR treated) OR non naive) OR non treatment naive) OR non-treatment naive	2070852
#34	Search non-treatment naive	26
#33	Search non treatment naive	26496
#32	Search non naive	44825
#31	Search treated	1550285
#30	Search relapse*	147880
#29	Search recurrent*	264641
#28	Search refractor*	122095
#27	Search "Recurrence"[Mesh]	175028
#26	Search (((((((((((("Rituximab"[Mesh] OR Mabthera) OR rituximab) OR reditux) OR rituxan) OR GP2013) OR IDEC C2B8) OR IDEC-C2B8) OR CD20 Ant body, Rituximab) OR Rituximab CD20 Antibody)) AND (((((((("Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Sclerosis"[Mesh] OR scleroderma) OR sclerosus) OR sclerosus) OR scleroses) OR scleroatrophic) OR atrophicus) OR lichen) OR sclerema) OR sclerodermia) OR systemic sclerosis) OR systemic scleroderma)	657
#25	Search (((((((((((("Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Sclerosis"[Mesh] OR scleroderma) OR sclerosus) OR sclerosus) OR scleroses) OR scleroatrophic) OR atrophicus) OR lichen) OR sclerema) OR sclerodermia) OR systemic sclerosis) OR systemic scleroderma	179854

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#24	Search systemic scleroderma	21450
#23	Search systemic sclerosis	27894
#22	Search sclerodermia	327
#21	Search sclerema	229
#20	Search lichen	17166
#19	Search atrophicus	1453
#18	Search scleroatrophic	72
#17	Search scleroses	148958
#16	Search sclerosis	148917
#15	Search sclerosus	2433
#14	Search scleroderma	25622
#13	Search "Sclerosis"[Mesh]	8595
#12	Search "Scleroderma, Systemic"[Mesh]	19511
#11	Search (((((((("Rituximab"[Mesh]) OR Mabthera) OR rituximab) OR reditux) OR rituxan) OR GP2013) OR IDEC C2B8) OR IDEC-C2B8) OR CD20 Ant body, Rituximab) OR Rituximab CD20 Antibody	20865
#10	Search Rituximab CD20 Antibody	20803
#9	Search CD20 Antibody, Rituximab	20803
#8	Search IDEC-C2B8	20811
#7	Search IDEC C2B8	20811
#6	Search GP2013	20803
#5	Search rituxan	20844
#4	Search reditux	3
#3	Search rituximab	20803
#2	Search Mabthera	20816
#1	Search "Rituximab"[Mesh]	12452

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 26.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp rituximab/	70070
#2	Rituximab.ab,kw,ti.	40354
#3	Mabthera.ab,kw,ti.	358
#4	rituximab.ab,kw,ti.	40354
#5	reditux.ab,kw,ti.	11
#6	rituxan.ab,kw,ti.	554
#7	GP2013.ab,kw,ti.	22
#8	IDEC C2B8.ab,kw,ti.	59
#9	IDEC-C2B8.ab,kw,ti.	59
#10	CD20 Antibody, Rituximab.ab,kw,ti.	732
#11	Rituximab CD20 Antibody.ab,kw,ti.	1
#12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	72244

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	exp scleroderma/	36284
#14	scleroderma.ab,kw,ti.	16330
#15	sclerosus.ab,kw,ti.	2611
#16	sclerosis.ab,kw,ti.	176719
#17	scleroses.ab,kw,ti.	87
#18	scleroatrophic.ab,kw,ti.	70
#19	atrophicus.ab,kw,ti.	636
#20	lichen.ab,kw,ti.	14626
#21	sclerema.ab,kw,ti.	59
#22	sclerodermia.ab,kw,ti.	233
#23	systemic sclerosis.ab,kw,ti.	21254
#24	systemic scleroderma.ab,kw,ti.	1238
#25	dermatosclerosis.ab,kw,ti.	19
#26	schleroderma.ab,kw,ti.	4
#27	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	207673
#28	12 and 27	3006
#31	exp scleroderma/	36284
#32	scleroderma.ab,kw,ti.	16330
#33	sclerosis.ab,kw,ti.	176719
#34	dermatosclerosis.ab,kw,ti.	19
#35	schleroderma.ab,kw,ti.	4
#36	sclerema.ab,kw,ti.	59
#37	sclerodermia.ab,kw,ti.	233
#38	31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37	193748
#39	12 and 38	2947
#59	refractory.ab,kw,ti.	172317
#60	56 or 59	2118688
#61	41 and 60	713
#62	52 and 61	389
#63	exp relapse/	130586
#64	relapse\$.ab,kw,ti.	235234
#65	refractory.ab,kw,ti.	172317
#66	refractor\$.ab,kw,ti.	177527
#67	"refractor*".ab,kw,ti.	177527
#68	"relapse*".ab,kw,ti.	235234
#69	exp recurrent disease/	155918
#70	"recurrent*".ab,kw,ti	346623
#71	treated.ab,kw,ti.	1990846

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#72	63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71	2624395
#73	41 and 72	1160
#74	39 and 72	1273
#75	limit 74 to human	1206
#76	limit 75 to (english or polish)	1160
#77	non treatment naive.ab,kw,ti.	13
#78	"recurren*".ab,kw,ti.	681217
#79	63 or 65 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 77 or 78	2811728
#80	39 and 79	1279
#81	limit 80 to human	1212
#81	limit 81 to (english or polish)	1166
#82	non-treatment naive.ab,kw,ti.	13
#83	79 or 83	2811728
#84	39 and 84	1279
#85	limit 85 to human	1212
#86	limit 86 to (english or polish)	1166
#88	exp "systematic review"/	195643
#90	(systematic* and review*).ab,kw,ti.	224522
#91	88 or 90	292255
#92	exp meta analysis/	158079
#93	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ab,kw,ti.	166166
#94	92 or 93	213458
#95	exp randomized controlled trial/	522655
#96	exp controlled clinical trial/	704706
#97	95 or 96	704706
#98	(random* or mask* or blind* or control*).ab,kw,ti.	5059655
#99	(random* or mask* or blind* or control*).ab,kw,ti.	5059655
#100	(trial or study or experiment).ab,kw,ti.	9048642
#101	99 and 100	2813595
#102	97 or 101	3062307
#103	exp evidence based medicine/	1051948
#104	exp consensus development/	22711
#105	exp diagnostic test accuracy study/	99033
#106	exp outcomes research/	72740
#107	103 or 104 or 105 or 106	1051948
#108	(consensus and development).ab,kw,ti.	26201
#109	(outcomes and research).ab,kw,ti.	168544
#110	(evidence and based and medicine).ab,kw,ti.	40389

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#111	107 or 108 or 109 or 110	1225590
#112	exp practice guideline/	487224
#113	exp consensus development/	22711
#114	exp good clinical practice/	8697
#115	"consensus*".ab,kw,ti.	193304
#116	"standard*".ab,kw,ti.	1547919
#117	"recommendation*".ab,kw,ti.	302027
#118	"Guidance*".ab,kw,ti.	140412
#119	"guideline*".ab,kw,ti.	471177
#120	115 or 116 or 117 or 118 or 119	2371641
#121	112 or 113 or 114	487224
#122	111 or 120 or 121	3503186
#123	91 or 94 or 102 or 122	5661846
#124	exp case report/	1902132
#125	exp cohort analysis/	444925
#126	exp comparative study/	1064855
#127	exp evaluation study/	56452
#128	exp follow up/	1343695
#129	exp prospective study/	498714
#130	exp retrospective study/	737562
#131	exp case control study/	154404
#132	exp longitudinal study/	120718
#133	exp medical research/	392187
#134	exp clinical trial/	1332251
#135	124 or 125 or 126 or 127 or 128 or 129 or 130 or 131 or 132 or 133 or 134	6512687
#136	"study*".ab,kw,ti.	8668396
#137	"studi*".ab,kw,ti.	4791771
#138	"report*".ab,kw,ti.	4114442
#139	136 or 137 or 138	13295571
#140	"cohor*".ab,kw,ti.	837977
#141	"comparat*".ab,kw,ti.	377207
#142	139 and 140	715009
#143	139 and 141	285806
#144	"evaluat*".ab,kw,ti.	4156272
#145	139 and 144	2966266
#146	follow up.ab,kw,ti.	1298387
#147	139 and 146	995147
#148	"prospect*".ab,kw,ti.	986065

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#149	139 and 148	840110
#150	"retrospect*".ab,kw,ti.	1040928
#151	139 and 150	835319
#152	case control.ab,kw,ti.	145701
#153	139 and 152	142594
#154	"longitud*".ab,kw,ti.	299842
#155	139 and 154	250077
#156	"clinic*".ab,kw,ti.	4939111
#157	research.ab,kw,ti.	1661627
#158	trial.ab,kw,ti.	733593
#159	139 or 157 or 158	14069658
#160	156 and 159	3594236
#161	"medic*".ab,kw,ti.	2498634
#162	160 and 161	681255
#163	135 or 142 or 143 or 145 or 147 or 149 or 151 or 153 or 155 or 160 or 162	10200833
#164	87 and 123	381
#165	87 and 163	945
#166	164 or 165	996
#167	limit 166 to conference abstract	402
#168	limit 166 to conference paper	14
#169	limit 166 to "conference review"	2
#170	167 or 168 or 169	418
#171	170 not 166	0
#172	166 not 170	578

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 25.03.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees	457
#2	scleroderma	833
#3	sclerosus	80
#4	sclerosis	10411
#5	scleroses	6
#6	scleroatrophic	1
#7	atrophicus	60
#8	lichen	497
#9	sclerema	9
#10	sclerodermia	2
#11	systemic sclerosis	1107

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#12	systemic scleroderma	654
#13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	11204
#14	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	933
#15	Rituximab	3107
#16	Mabthera	95
#17	reditux	1
#18	rituxan	57
#19	GP2013	13
#20	IDEC C2B8	18
#21	IDEC-C2B8	18
#22	CD20 Antibody, Rituximab	314
#23	Rituximab CD20 Antibody	314
#24	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23	3117
#25	#13 and #24	115
#26	MeSH descriptor: [Recurrence] explode all trees	11367
#27	recurren*	51313
#28	relapse*	27184
#29	refractor*	12500
#30	treated	158950
#31	non naive	5602
#32	non treatment naive	4538
#33	non-treatment naive	9
#34	#26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33	217931
#35	#25 and #34	<u>78</u>

13.2. Diagram selekcji badań

