



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Taryfikacji

MabThera (rytuksymab)
we wskazaniu:
przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw
gospodarzowi (ICD10:T86.0)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego
dostępu do technologii lekowych

Nr: WT.422.2.2020

Data ukończenia: 16.09.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: „dane osobowe” (lub „nie dotyczy”)

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: „osoba fizyczna” (lub „nie dotyczy”).

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aGvHD	ostra Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>ang. Acute Graft-versus-Host Disease</i>)
cGvHD	przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>ang. Chronic Graft-versus-Host Disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMV	wirus cytomegalii (<i>ang. cytomegalovirus</i>)
CNI	inhibitory kalcyneuryny (<i>ang. calcineurin inhibitor</i>)
EBV	wirus Epsteina-Barr (<i>ang. Epstein-Barr virus</i>)
ECP	fotofereza pozaustrojowa (<i>ang. extracorporeal photopheresis</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (<i>ang. European Medicines Agency</i>)
GvHD	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (<i>ang. Graft-versus-Host-Disease</i>)
HLA	antygeny zgodności tkankowej (<i>ang. Human Leukocyte Antigen</i>)
HSCT	transplantacja komórek krwiotwórczych (<i>ang. hematopoietic stem cell transplantation</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MMF	mykofenolan mofetylu
mTOR	ścisły cel rapamycyny
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service (United Kingdom National Health Service)</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (<i>ang. overall response rate</i>)
PUVA	metoda leczenia, w której stosuje się doustny metoksypsolaren z następowym napromieniowaniem ultrafioletowym A (<i>ang. psolaren plus ultraviolet A irradiation</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RTX	rytuksymab
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.)
TLI	naświetlanie węzłów chłonnych (<i>ang. total lymphoid irradiation</i>)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści.....	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji.....	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	21
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	22
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	23
6. Konkurencyjność cenowa	31
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	33
8. Piśmiennictwo.....	35
9. Załączniki	37
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	37

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 21.08.2020 znak PLD.4530.2423.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 21.08.2020), 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, fiołka 10 mg/ml, we wskazaniu: przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD10: T86.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).*

Zgodnie z informacjami umieszczonymi w zleceniu MZ, charakterystyka obejmuje pacjenta z rozpoznaniem ciężkiej przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD), która wystąpiła po alloprzeszczepie szpiku z powodu przewlekłej białaczki szpikowej do ostrej białaczki limfoblastycznej. Dotychczasowe leczenie pacjenta obejmowało:

- Białaczka
 - rozpoznanie 11.2010: imatynib (11.2010 – 09.2011) – całkowita remisja cytogenetyczna 08.2011;
 - kryza limfoblastyczna 10.2011 – leczenie wg PALG ALL + dazatynib – całkowita remisja cytogenetyczna 11.2011,
 - alloHSCT 28.11.2011
- GvHD – zajęcie wątroby, skóry i narządu wzroku; leczenie: metylprednizolon z cyklosporyną – choroba sterydozależna; zespół suchego oka – cyklosporyna dospójówkowo; z powodu obuocznnej zaćmy – fakoemulsyfikacja obu oczu (2014), jaskra (2015) naszycie owodni z powodu owrzodzenia rogówki (2020), ftofereza pozaustrojowa (2015-2018), imatynib (2018), mykofenolan mofetilu (2018 – obecnie), 2019 – martwica aseptyczna kłykcia bocznego kości udowej prawej.

Produkt leczniczy MabThera nie był przedmiotem oceny Agencji w ocenianym wskazaniu.

Aktualnie obowiązujące Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r., wskazuje że produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) jest refundowany w ramach:

- Programu lekowego B12 *Leczenie Chorych Na Chłoniaki Złośliwe (ICD-10: C82, C83);*
- Programu lekowego B33 *Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów i Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów o Przebiegu Agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08);*
- Programu lekowego B75 *Leczenie Aktywnej Postaci Ziarniniakowości z Zapaleniem Naczyń (Gpa) lub Mikroskopowego Zapalenia Naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8);*
- oraz, w ramach katalogu chemioterapii całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Problem zdrowotny

cGvHD jest stanem zagrażającym życiu, który może wystąpić u pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych z krwi lub szpiku kostnego, zwanego przeszczepem hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT), w celu leczenia niektórych nowotworów krwi lub szpiku kostnego (FDA 2017). GvHD jest wynikiem reakcji alogenicznych limfocytów T, podanych wraz z przeszczepieniem lub rozwijających się z niego, skierowanej przeciwko antygenom biorcy. W zależności od obrazu wyróżnia się 2 typy GvHD: ostrą (ang. *acute GvHD* – aGvHD) i przewlekłą (ang. *chronic GvHD* – cGvHD) (AOTMiT 2020).

Zgodnie z danymi ophranet u około 35%–50% biorców przeszczepu komórek krwiotwórczych (HSCT) rozwinie się ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD) (Jacobsohn 2007). Odsetek cGvHD u dorosłych biorców alloprzeszczepów waha się od 30% do 40% i od **5% do 6% w przypadku rozległej cGvHD, którzy będą wymagać drugiej lub kolejnych linii leczenia** (NHS 2017).

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE] roczna liczba transplantacji allogenicznych w Polsce wynosi około 700, należy więc założyć że ciężka przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi nieodpowiadająca na standardowe leczenie obecna jest w około 10% przypadków, czyli liczbę pacjentów należy szacować na około 50–70 rocznie.

Około 50% pacjentów z ostrą GvHD będzie miało ostatecznie objawy przewlekłej GvHD. Pacjenci z ostrą GvHD stopnia III / IV mają zwykle słabe wyniki (Jacobsohn 2007).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE] Przewlekła cGvHD wiąże się ze znacznym pogorszeniem jakości życia, często wskutek objęcia procesem chorobowym wielu narządów, uniemożliwia funkcjonowanie chorych i powoduje trwałą niezdolność do podjęcia pracy. Konieczna jest stała opieka specjalistów wielu dziedzin i przyjmowanie leków immunosupresyjnych do końca życia, co z kolei wiąże się z ryzykiem przedwczesnego zgonu wskutek powikłań infekcyjnych.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję przeglądu odnaleziono: 1 przegląd systematyczny z metaanalizą, 4 badania prospektywne i 3 badania retrospektywne.

Z odnaleziono przeglądu systematycznego z metaanalizą *Kharfan-Dabaja 2009* wynika, że po zastosowaniu rytuksymabu całościowa odpowiedź wyniosła 0,66 (95%, CI=<0,57;0,74>; brak heterogeniczności pomiędzy włączonymi badaniami). Częstość odpowiedzi na leczenie wyniosła 13%–100% w przypadku cGvHD przebiegającej z zajęciem skóry, 0–83% w przypadku cGvHD przebiegającej z zajęciem jamy ustnej, 0%–66% w przypadku cGvHD przebiegającej z zajęciem wątroby i 0%–38% w przypadku cGvHD przebiegającej z zajęciem płuc.

Odpowiedź na leczenie rytuksymabem oceniano również w 7 badaniach, które zostały opublikowane po przeglądzie systematycznym. Odpowiedź na leczenie oceniano w różnych odstępach czasowych od rozpoczęcia badania. Największa liczba (n=5) badań dotyczy wyników w okresie 1 roku obserwacji: częstość wystąpienia kompletnej odpowiedzi mieści się w przedziale 0%–18%, częściowej odpowiedzi mieści się w przedziale 14%–77%, stabilnej choroby mieści się w przedziale 17%–43%, progresji mieści się w przedziale 3%–22%, braku odpowiedzi mieści się w przedziale 0–100%.

Z odnalezionych badań wynika, że podawanie rytuksymabu pozwala na zmniejszenie dawkowania innych leków immunosupresyjnych stosowanych u pacjentów ze sterydooporną cGvHD. Zmianę sposobu leczenia immunosupresyjnego, ze szczególnym uwzględnieniem redukcji dawki sterydów, oceniano w 5 badaniach. Największa liczba (n=3) badań dotyczy wyników w okresie 1 roku obserwacji: częstość związana z brakiem zmiany w dawkowaniu sterydów mieści się w przedziale 0%–50%, częstość związana z częściową redukcją dawki mieści się w przedziale 24%–50%, częstość związana z całkowitym wstrzymaniem podawania sterydów mieści się w przedziale 17%–29%.

Jakość życia pacjentów, u których zastosowano rytuksymab była oceniana wyłącznie w badaniu *Kim 2010*, w oparciu o kwestionariusz SF-36. Analizę przeprowadzono dwoma metodami: zgodnie z intencją leczenia (ang. *intention to treat*, ITT) oraz zgodnie z protokołem badania (ang. *per protocol*, PP). W analizie ITT jakość życia wzrosła w 6 badanych kategoriach: ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (RP), dolegliwości bólowe (BP), ogólne poczucie zdrowia (GH), funkcjonowanie społeczne (SF), ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (RE), poczucie zdrowia psychicznego (MH), jakkolwiek wyniki istotne statystycznie dotyczyły wyłącznie kategorii: ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (RP) i dolegliwości bólowe (BP). W analizie PP, w której uwzględniono wyłącznie wyniki pacjentów, którzy dotrwali do 356 dnia badania, poprawę zaobserwowano we wszystkich badanych kategoriach, jednak w żadnej kategorii nie była ona istotna statystycznie.

Z odnalezionego przeglądu systematycznego z metaanalizą *Kharfan-Dabaja 2009* wynika, że do powszechnie występujących zdarzeń niepożądanych należą reakcje związane z infuzją oraz powikłania infekcyjne. Wyniki te potwierdzają się w pozostałych badaniach, opublikowanych po przeglądzie systematycznym.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Według [REDAKTOWANE]: „Biorąc pod uwagę niewielki wybór terapii w tej źle rokującej grupie pacjentów, dostęp do rytuksymabu wydaje się uzasadniony, jednak powinien on być rekomendowany tylko w określonych manifestacjach klinicznych (postacie skórno-słuzówkowe). Ryzyko związane ze stosowaniem tego leku wynika głównie ze zwiększonego ryzyka infekcji, ale nie przewyższa ewentualnych korzyści”.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących postępowania w cGvHD.

We wszystkich odnalezionych wytycznych zaleca się włączenie rytuksymabu w ramach drugiej linii leczenia, przy czym:

- PTO 2020 – nie precyzuje postaci cGvHD (rytuksymab jest wymieniany obok następujących metod leczenia: mykofenolan mofetylu, sirolimus, imatynib, ruksolitynib, fotofereza pozaustrojowa)
- ESBMT 2020/2019 – podkreśla się, że nie ma standardowego leczenia drugiej linii; zastosowanie znajdują - inhibitory kalcyneuryny, pozaustrojowa fotofereza, ibrutinib (zatwierdzony przez FDA), inhibitory JAK, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, inhibitory mTOR (ssaczy cel rapamycyny), pentostatyna, inhibitory proteasomów, inhibitory kinazy tyrozynowej) TKI.
- NHS 2017 – cGvHD przebiegające z zajęciem skóry, jamy ustnej lub płuc; oporna cGvHD przebiegająca z zajęciem skóry lub układu mięśniowo-szkieletowego
- BSBMT/BCSH 2012 – rytuksymab jest sugerowany jako druga linia leczenia w opornej cGvHD przebiegającej z zajęciem skóry lub układu mięśniowo-szkieletowego, rytuksymab może być rozważany jako trzecia linia leczenia w cGvHD przebiegającej z zajęciem innych narządów
- Raport polskiej grupy roboczej z 2007 roku – rytuksymab wykazuje korzystne działanie w cGvHD z zajęciem skóry, tkanki podskórnej i mięśni.

Najbardziej aktualne wytyczne kliniczne, bazujące na przeglądzie systematycznym literatury (ESBMT 2019) jako terapie alternatywne, które można zastosować w drugiej linii leczenia w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, po niepowodzeniu leczenia innymi substancjami, wskazują: metotreksat, IL-2, ruxolitynib, bortezomib, hydroksycholorochinę, pentostatynę, imatynib. Biorąc pod uwagę siłę rekomendacji oraz skuteczność (w oparciu o EMBT 2019) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologię alternatywną, rozumianą jako aktywne leczenie można zastosować pentostatynę. Jednak zgodnie z danymi pochodzącymi ze strony URPL lek ten nie jest zarejestrowany w Polskim systemie opieki zdrowotnej.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 1 miesięcznej terapii rytuksymabem przy zakładanym dawkowaniu według zlecenia wynosi: [REDAKTOWANE]. Przy uwzględnieniu ceny z obwieszczenia MZ koszt ten wyniesie 35 927,36 zł brutto, w związku z czym koszt wnioskowanej terapii [REDAKTOWANE] wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Koszty brutto miesięcznej terapii przy zastosowaniu leków generycznych Blitzima oraz Riximyo, zawierających taką samą dawkę rytuksymabu co interwencja wnioskowana, według obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r. wynoszą odpowiednio 16 925,72 PLN oraz 15 225,14 PLN. Jednomiesięczna terapia lekami generycznymi jest odpowiednio [REDAKTOWANE] w przypadku Blitzima, [REDAKTOWANE] w przypadku Riximyo niż koszt terapii produktu MabThera podany we wniosku RDTL.

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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u [REDAKTOWANE]. Według danych z obwieszczenia MZ koszty te dla 122, 60 oraz 32 pacjentów przez 1 miesięczny okres terapii wyniosą odpowiednio: 4 383 137,92 PLN brutto, 2 155 641,60 PLN brutto oraz 1 149 676 PLN brutto.

Dodatkowo, przedstawiono koszty brutto miesięcznej terapii przy zastosowaniu leków generycznych Blitzima oraz Riximyo, zawierających taką samą dawkę rytuksymabu co interwencja wnioskowana, według obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r. Koszt jednomiesięcznej terapii lekiem Blitzima jest odpowiednio o [REDAKTOWANE] w wariacie maksymalnym (122) pacjentów, oraz o około [REDAKTOWANE] w wariacie minimalnym (32 pacjentów). W przypadku leku Riximyo, koszt jednomiesięcznej terapii pacjentów w wariacie maksymalnym jest o około [REDAKTOWANE] oraz w wariacie minimalnym o około [REDAKTOWANE] terapii wnioskowanej.

Uwagi dodatkowe

Brak.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 21.08.2020 znak PLD.4530.2423.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 21.08.2020), 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, fiołka 10 mg/ml, we wskazaniu: przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD10: T86.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Zgodnie z informacjami umieszczonymi w zleceniu MZ, charakterystyka obejmuje pacjenta z rozpoznaniem ciężkiej przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD), która wystąpiła po alloprzeszczepie szpiku z powodu przewlekłej białaczki szpikowej do ostrej białaczki limfoblastycznej. Dotychczasowe leczenie pacjenta obejmowało:

- Białaczka
 - rozpoznanie 11.2010: imatynib (11.2010 – 09.2011) – całkowita remisja cytogenetyczna 08.2011;
 - kryza limfoblastyczna 10.2011 – leczenie wg PALG ALL + dazatynib – całkowita remisja cytogenetyczna 11.2011,
 - alloHSCT 28.11.2011
- GvHD – zajęcie wątroby, skóry i narządu wzroku; leczenie: metyldprednizolon z cyklosporyną – choroba sterydozależna; zespół suchego oka – cyklosporyna do spożycia; z powodu obuocznej zaćmy – fakoemulsyfikacja obu oczu (2014), jaskra (2015) naszycie owodni z powodu owrzodzenia rogówki (2020), ftofereza pozaustrojowa (2015-2018), imatynib (2018), mykofenolan mofetilu (2018 – obecnie), 2019 – martwica aseptyczna kłykcia bocznego kości udowej prawej.

Produkt leczniczy MabThera nie był przedmiotem oceny Agencji w ocenianym wskazaniu.

Aktualnie obowiązujące Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r., wskazuje że produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) jest refundowany w ramach:

- Programu lekowego B12 *Leczenie Chorych Na Chłoniaki Złośliwe (ICD-10: C82, C83)*,
- Programu lekowego B33 *Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów i Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów o Przebiegu Agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)*,
- Programu lekowego B75 *Leczenie Aktywnej Postaci Ziarniniakowości z Zapaleniem Naczyń (Gpa) lub Mikroskopowego Zapalenia Naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)*,
- oraz, w ramach katalogu chemioterapii całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym¹.

1 C81.0	CHOROBA HODGKINA, PRZEWAGA LIMFOCYTÓW
C85	INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH
C85.0	MIĘSAK LIMFATYCZNY
C85.1	CHŁONIAK Z KOMÓREK B, NIEOKREŚLONY
C85.7	INNE OKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO
C85.9	CHŁONIAK NIEZIARNICZY, NIEOKREŚLONY
C88	ZŁOŚLIWE CHOROBY IMMUNOPROLIFERACYJNE
C88.0	MAKROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖMA
C88.1	CHOROBA ŁAŃCUCHÓW CIĘŻKICH ALFA
C88.2	CHOROBA ŁAŃCUCHÓW CIĘŻKICH GAMMA
C88.3	CHOROBA IMMUNOPROLIFERACYJNA JELITA CIENKIEGO
C88.7	INNE ZŁOŚLIWE CHOROBY IMMUNOPROLIFERACYJNE
C88.9	ZŁOŚLIWE CHOROBY IMMUNOPROLIFERACYJNE, NIEOKREŚLONE
C91	BIAŁACZKA LIMFATYCZNA
C91.0	OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA
C91.1	PRZEWLEKŁA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA
C91.2	PODOSTRA BIAŁACZKA LIMFOCYTOWA
C91.3	BIAŁACZKA PROLIMFOCYTARNA
C91.4	BIAŁACZKA WŁOCHATOKOMÓRKOWA (HAIRY-CELL)
C91.5	BIAŁACZKA DOROSŁYCH Z KOMÓREK T
C91.7	INNA BIAŁACZKA LIMFATYCZNA
C91.9	BIAŁACZKA LIMFATYCZNA, NIEOKREŚLONA

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

cGvHD jest stanem zagrażającym życiu, który może wystąpić u pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych z krwi lub szpiku kostnego, zwanego przeszczepem hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT), w celu leczenia niektórych nowotworów krwi lub szpiku kostnego (FDA 2017).

GvHD jest wynikiem reakcji alogenicznych limfocytów T, podanych wraz z przeszczepieniem lub rozwijających się z niego, skierowanej przeciwko antygenom biorcy. Objawy cGvHD mogą wystąpić w skórze, oczach, ustach, jelitach, wątrobie i płucach (FDA 2017).

W zależności od obrazu wyróżnia się 2 typy GvHD : ostrą (ang. *acute GvHD* – aGvHD) i przewlekłą (ang. *chronic GvHD* – cGvHD) (AOTMiT 2020).

Przewlekła GvHD, występująca po 100. dniu od alloHSCT, ma złożoną patogenezę i różnorodną symptomatologię. Może być kontynuacją procesu ostrego lub występować w konsekwencji nieprawidłowej odnowy limfocytów powstałych już w organizmie biorcy z komórek macierzystych (w drugim przypadku objawy przypominają obraz chorób z autoagresji). Do najczęstszych objawów należą zmiany w obrębie skóry (twadzinopodobne lub przypominające liszaj płaski, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie przydatków), błon śluzowych (zapalenie, zespół suchości jamy ustnej), oczu (suche zapalenie spojówki i twardówki), przewodu pokarmowego (zespół złego wchłaniania), wątroby (cholestaza), płuc (zarostowe zapalenie oskrzelików), powięzi i stawów (zapalenie). Oprócz leczenia immunosupresyjnego, obejmującego zazwyczaj stosowanie prednizonu w początkowej dawce 1 mg/kg w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny, konieczna jest opieka wielospecjalistyczna (Giebel 2013).

Epidemiologia

Zgodnie z danymi ophranet u około 35%–50% biorców przeszczepu komórek krwiotwórczych (HSCT) rozwinię się ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) (Jacobsohn 2007).

Przewlekła cGvHD rozwija się u 50–60% chorych, zwykle między 3. a 24. miesiącu po transplantacji. Czynniki ryzyka rozwoju GvHD: dawca nie w pełni zgodny w HLA lub niespokrewniony, starszy wiek biorcy lub dawcy, krew obwodowa jako źródło komórek krwiotwórczych dawca płci żeńskiej dla biorcy płci męskiej, status serologiczny CMV (dawca lub biorca CMV - dodatni), dodatkowo w przypadku aGvHD – intensywność kondycjonowania, a w przypadku cGvHD – stan po splenektomii oraz wcześniejsze przybycie ostrej GvHD (AOTMiT 2020).

Odsetek wystąpienia cGvHD u dorosłych biorców alloprzeszczepów waha się od 30% do 40% i od **5% do 6% w przypadku rozległej cGvHD, którzy będą wymagać drugiej lub kolejnych linii leczenia** (NHS 2017).

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE]: *Roczna liczba transplantacji allogenicznych w Polsce wynosi około 700, należy więc założyć że ciężka przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi nieodpowiadająca na standardowe leczenie obecna jest w około 10% przypadków, czyli liczbę pacjentów należy szacować na około 50–70 rocznie.*

Rokowanie

Około 50% pacjentów z ostrą GvHD będzie miało ostatecznie objawy przewlekłej GvHD. Pacjenci z ostrą GvHD stopnia III / IV mają zwykle słabe wyniki - ostra GVHD jest klasyfikowana (stopień 0-IV) według liczby i zakresu zajęcia narządu. (Jacobsohn 2007).

Przewlekła GvHD i związany z nią niedobór odporności przyczyniają się bezpośrednio lub pośrednio do większości późnych powikłań allogenicznego HSCT. Powikłania obejmujące narząd wzroku, kości, stawy i układ sercowo-naczyniowy oraz obniżona jakość życia są bardzo często bezpośrednio lub pośrednio w wyniku leczenia związane z przewlekłą GvHD. Spośród wtórnych nowotworów, raki płaskonabłonkowe (zwłaszcza głowy i szyi) są związane z przewlekłą GvHD. U pacjentów z obniżoną odpornością wirusy onkogenne, takie jak wirus brodawczaka ludzkiego, mogą przyczyniać się do powstawania raka płaskonabłonkowego skóry i błony śluzowej policzka. Obserwowane nadmierne ryzyko raka płaskonabłonkowego jamy ustnej i skóry nie jest wyjaśnione, ale może wskazywać na interakcję między przewlekłymi nadzercami podobnymi do liszaja płaskiego, promieniowaniem jonizującym, niedoborem odporności i, prawdopodobnie, czynnikami, takimi jak palenie lub spożywanie alkoholu (ASH 2014). cGvHD stanowi najczęstszą przyczynę zgonów niezwiązanych ze wznową choroby podstawowej (AOTMiT 2020).

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1 Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE] Przewlekła cGvHD wiąże się ze znacznym pogorszeniem jakości życia, często wskutek objęcia procesem chorobowym wielu narządów, uniemożliwia funkcjonowanie chorych i powoduje trwałą niezdolność do podjęcia pracy. Konieczna jest stała opieka specjalistów wielu dziedzin i przyjmowanie leków immunosupresyjnych do końca życia, co z kolei wiąże się z ryzykiem przedwczesnego zgonu wskutek powikłań infekcyjnych.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL MabThera]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	MabThera, rytuksymab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka 10 mg/ml
Wnioskowane wskazanie	Przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD10: T86.0) Dotychczasowe leczenie cGvHD : imatinib (2018), mykofenolan mofetilu (2018 – obecnie)
Wskazania zarejestrowane	Produkt MabThera stosuje się w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> • Chłoniaki niezłaznicze (NHL) • Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) • Reumatoidalne zapalenie stawów • Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń • Pęcherzyca zwykła
Wnioskowane dawkowanie	700 mg (1,89 m2, dawkowanie 375 mg/m2), dożylnie 1x w tygodniu przez 4 tygodnie
Droga podania	Dożylnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	1 miesiąc

Terapia przewlekłej ciężkiej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi nie stanowi wskazania zarejestrowanego dla leku MabThera.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 10 mg/ml, we wskazaniu: przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10: T86.0) wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 9.09.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3 Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z przewlekłą ciężką chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Rytuksymab, dożylnie 1x w tygodniu przez 4 tygodnie (dawkowanie 375 mg/m ²)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- 1 przegląd systematyczny z metaanalizą:
 - *Kharfan-Dabaja 2009*,
- 4 badania prospektywne:
 - *Teshima 2009*,
 - *Kim 2010*,
 - *Mclver 2010*,
 - *Van Dorp 2011*,
- 3 badania retrospektywne:
 - *George 2012*,
 - *Clavert 2012*,
 - *Klobuch 2019*.

Odnaleziony przegląd systematyczny z metaanalizą stanowi najwyższy poziom dowodu naukowego. Odnaleziono także wyniki nowych badań, które ukazały się po jego opublikowaniu. W celu uwzględnienia najnowszych wyników, badania opublikowane po przeglądzie systematycznym *Kharfan-Dabaja 2009* zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu. Szczegółowe informacje na temat badań włączonych do przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Kharfan-Dabaja 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> autorzy nie mają nic do ujawnienia</p>	<p>Rodzaj badania: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania prospektywne oceniające skuteczność rytuksymabu w sterydoopornej cGvHD, niezależnie od liczby pacjentów włączonych do badania; • Badania retrospektywne oceniające skuteczność rytuksymabu w sterydoopornej cGvHD, do których włączono przynajmniej 5 pacjentów. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opisy przypadków 	<p>Liczba włączonych badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 badania prospektywne • 4 badania retrospektywne
<p>Teshima 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Health and Labor Science Research Grants (Tokyo, Japan); Foundation for Promotion of cancer Research</p>	<p>Rodzaj badania: badanie otwarte, wczesne drugiej fazy, prospektywne</p> <p>Interwencja: rytuksymab 375 mg/m² iv. 1 x w tygodniu przez 4 tygodnie (acetaminofen i difenhyramina w premedykacji)</p> <p>Okres obserwacji: 1 rok (wyniki oceniano po 2 miesiącach i po roku)</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, zmiana dawkowania sterydów, bezpieczeństwo</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <p>Pacjenci z ciężką cGvHD, wykazujący oporność na prednizon w dawkach większych niż 0,5 mg/kg przez 30 dni w ciągu ostatnich 12 miesięcy leczenia, którzy dostawali stabilne dawki cyklosporyny lub takrolimusu</p> <p>Kryteria wyłączenia:</p> <p>Wcześniejsze HSCT, niekontrolowana infekcja, nosicielstwo HBV lub HCV, wiek < 18 lat.</p> <p>Liczba pacjentów: n=7</p> <p>Wcześniejsze leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Prednizon + cyklosporyna – n=3, ○ Prednizon + tacrolimus – n=1, ○ Prednizon + cyklosporyna + prednizon – n=1, ○ Prednizon + puls metylprednizonu +cyklosporyna + tacrolimus – n=1 ○ Prednizon + puls metylprednizonu +cyklosporyna– n=1
<p>Kim 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> informacje zawarte w suplemencie</p>	<p>Rodzaj badania: badanie otwarte, prospektywne, wieloośrodkowe, drugiej fazy</p> <p>Interwencja: rytuksymab 375 mg/m² iv. 1 x w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie 1 x w miesiącu, przez 4 miesiące</p> <p>Okres obserwacji: 1 rok</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, zmiana dawkowania sterydów, jakość życia, bezpieczeństwo</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Pacjenci ze sterydooporną cGvHD wymagający leczenia; przynajmniej umiarkowana cGvHD</p> <p>Kryteria wyłączenia:</p> <p>Pacjenci, u których wykonano infuzje limfocytów dawcy w ciągu 100 dni przed rozpoczęciem badania; pacjenci z ciężkimi chorobami współistniejącymi, np. z aktywnymi infekcjami lub oczekiwaną długością życia nieprzekraczającą 1 miesiąca</p> <p>Liczba pacjentów: N=37</p> <p>Wcześniejsze leczenie:</p> <p>Sterydy, tacrolimus, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna, azatiopryna, mykofenolan sodu</p>
<p>Mclver 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Rodzaj badania: badanie prospektywne</p> <p>Interwencja: rytuksymab 375 mg/m² iv. co 2-4 tygodnie</p> <p>Okres obserwacji: 1 miesiąc po podaniu ostatniej dawki rytuksymabu</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Pacjenci, którzy w latach w okresie pomiędzy lutym 2004 r., a kwietniem 2009 roku przeszli przeszczepienie szpiku pozbawionego komórek T od identycznego pod kątem HLA rodzeństwa; pacjenci, którzy przeżyli >6 miesięcy od momentu przeszczepu</p> <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ n=15 – pacjenci, którzy otrzymali rytuksymab w okresie 6 miesięcy od przeszczepienia szpiku, w celu leczenia cGvHD

Badanie	Metodyka	Populacja
		<ul style="list-style-type: none"> ○ n=4 – pacjenci, którzy otrzymali rytuksymab w okresie 1-7 lat od przeszczepienia szpiku ○ n=2 – 1 pacjent z limfoproliferacyjną chorobą EBV, 1 pacjent z autoimmunologiczną anemią hemolityczną <p>Wcześniejsze leczenie: Brak danych</p>
<p>van Dorp 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant KWF 2006-3685 to SE and EM and LSBR 0902 to JK; lek dostarczony przez firmę Roche.</p>	<p>Rodzaj badania: badanie prospektywne</p> <p>Interwencja: rytuksymab 375 mg/m² iv. 1 x w tygodniu przez 4 tygodnie</p> <p>Okres obserwacji: 1 rok (lub do ustąpienia cGvHD)</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź na leczenie; bezpieczeństwo</p>	<p>W trakcie trwania prospektywnego badania (Edura-Ct 2008-004125-42) kohorta 20 pacjentów z cGvHD (przebiegającej z zajęciem przynajmniej skóry), którzy otrzymali allo-SCT z powodu różnych nowotworów hematologicznych, byli leczeni rytuksymabem.</p> <p>Kryteria włączenia: Wiek powyżej 18 roku życia, oczekiwana długość życia większa niż 6 miesięcy, status WHO (<i>WHO performance status</i>) na poziomie 2 lub mniejszym. cGvHD sterydooporna lub sterydozależna.</p> <p>Kryteria wykluczenia: progresja lub nawrót cGvHD, wymagającej włączenia alternatywnego leczenia systemowego</p> <p>Liczba pacjentów n=20</p> <p>Wcześniejsze leczenie: Brak danych – charakterystyka pacjentów w suplemencie</p>
<p>George 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji. Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.</p>	<p>Rodzaj badania: badanie retrospektywne</p> <p>Interwencja: rytuksymab 375 mg/m² iv. 1 x w tygodniu przez 3-4 tygodnie (paracetamol, leki antyhistaminowe, kortykosteroidy w premedykacji)</p> <p>Okres obserwacji: 19 miesięcy (1-27 miesięcy)</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź na leczenie; bezpieczeństwo</p>	<p>Pacjenci z cGvHD przebiegającej z zajęciem przynajmniej jednego narządu równocześnie z zajęciem skóry</p> <p>Liczba pacjentów: n=9</p> <p>Wcześniejsze leczenie Pierwsza linia leczenia: prednizon Pozostałe leki immunosupresyjne: CYA, tacrolimus, mycophenolate, sirolimus, etanercept, acitretin, naświetlanie UV B, fotofereza pozaustrojowa, romidepsin lub, kombinacja powyższych</p>
<p>Clavert 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Mohamad Mohty i Steven Le Gouill otrzymali honoraria za wykłady oraz wsparcie badawcze od firmy Roche, której produkt jest przedmiotem publikacji. Pozostali autorzy zadeklarowali konflikt interesów polegający na bezpośrednim kontakcie z produktem będącym przedmiotem publikacji.</p>	<p>Rodzaj badania: badanie retrospektywne</p> <p>Interwencja: rytuksymab 375 mg/m² iv. 1 x w tygodniu przez 4 tygodnie (paracetamol, leki antyhistaminowe, kortykosteroidy w premedykacji)</p> <p>Okres obserwacji: mediana 19 miesięcy (od 2,43 do 37,71 miesięcy)</p> <p>Punkty końcowe: Odpowiedź na leczenie; redukcja dawek leków immunosupresyjnych; bezpieczeństwo</p>	<p>Wszyscy pacjenci włączeni do analizy, w momencie rozpoczęcia leczenia rytuksymabem, prezentowała objawy rozległej, sterydoopornej cGvHD, wleczeniu której zastosowano z niepowodzeniem kilka linii leczenia immunosupresyjnego</p> <p>Liczba pacjentów: n=18</p> <p>Wcześniejsze leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CYA – n=14, • Mykofenolan mofetylu – n=6, • Imatynib – n=2; • Dastynib – n=1 • Niskie dawki MTX – n=2 • PUVA – n=3

Badanie	Metodyka	Populacja															
<p>Klobuch 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> german research foundation, collaborative research center 221, individual project B10 (Daniel Wolff)</p>	<p>Rodzaj badania: badanie retrospektywne</p> <p>Okres obserwacji: odpowiedź na leczenie była oceniana w 3, 6 i 12 miesiącu; ostatni dzień obserwacji przypadł w sierpniu 2017 roku</p> <p>Interwencja: rytuksymab 375 mg/m² iv. 1 x w tygodniu, przez 4 tygodnie</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie: całkowita remisja, częściowa odpowiedź, progresja choroby, brak zmian dawki sterydów poziom limfocytów B i komórek CD4+ w krwi obwodowej poziom gammaglobulin w osoczu 	<p>Kryteria włączenia: Wszyscy pacjenci leczeni rytuksymabem z powodu cGvHD w University Hospital od Regensburg pomiędzy 2005, a 2016 r.</p> <p>Kryteria wykluczenia: Pacjenci leczeni rytuksymabem z powodu reaktywacji EBV lub izolowanej cytopenii immunologicznej</p> <p>Liczba pacjentów: n=29</p> <p><u>Uwaga:</u> 2 pacjentów było leczonych rytuksymabem wcześniej z powodu cytopenii immunologicznej, jeszcze przed wystąpieniem cGvHD</p> <p>Wcześniejsze leczenie:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczba leków/terapii</th> <th>1 (%)</th> <th>2 (%)</th> <th>3 (%)</th> <th>>=4 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leczenie immunosupresyjne w momencie rozpoczęcia podawania RTC</td> <td>6 (21)</td> <td>13 (45)</td> <td>10 (34)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Wcześniejsze terapie</td> <td>7 (24)</td> <td>15 (52)</td> <td>4 (14)</td> <td>3 (10)</td> </tr> </tbody> </table>	Liczba leków/terapii	1 (%)	2 (%)	3 (%)	>=4 (%)	Leczenie immunosupresyjne w momencie rozpoczęcia podawania RTC	6 (21)	13 (45)	10 (34)	-	Wcześniejsze terapie	7 (24)	15 (52)	4 (14)	3 (10)
Liczba leków/terapii	1 (%)	2 (%)	3 (%)	>=4 (%)													
Leczenie immunosupresyjne w momencie rozpoczęcia podawania RTC	6 (21)	13 (45)	10 (34)	-													
Wcześniejsze terapie	7 (24)	15 (52)	4 (14)	3 (10)													

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

SKUTECZNOŚĆ

Wyniki przeglądu systematycznego Kharfan-Dabaja 2009

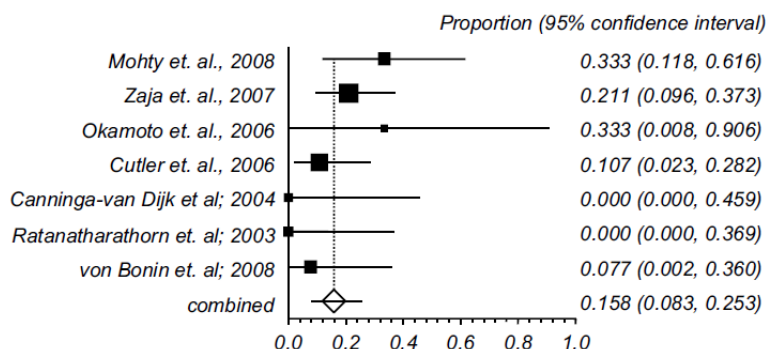
Śmiertelność

Dane dotyczące śmiertelności pochodzą ze wszystkich 7 badań. Połączona proporcja dotycząca śmiertelności pochodząca z 7 badań obejmujących łącznie 11 pacjentów wynosi 0,158 (z prawdopodobieństwem na poziomie 95%; przedział ufności [CI]=<0,083;0,253>). Nie wykazano istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami ($I^2=32.7\%$; $P=0,178$).

Połączona proporcja dotycząca śmiertelności pochodząca 3 badań prospektywnych obejmujących 37 pacjentów wyniosła 0,122 (95%, $CI=<0,034;0,253>$) i 0,158 (95%, $CI=<0,08;0,252>$) w odniesieniu do 4 badań retrospektywnych, do których włączono 74 pacjentów.

A

Proportion meta-analysis plot for the outcome of survival



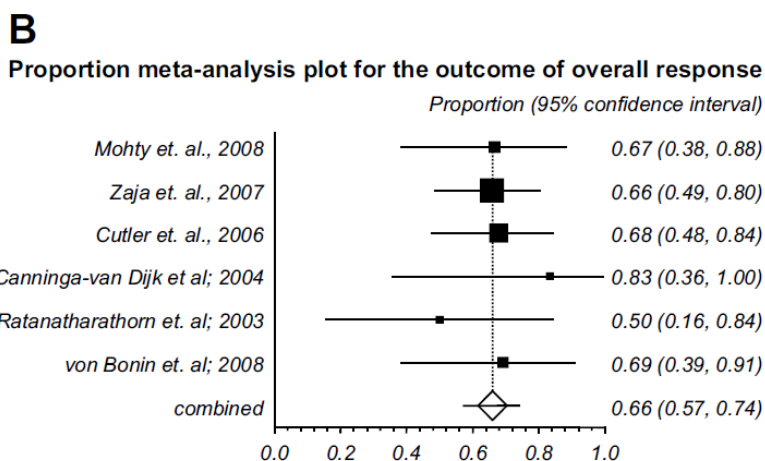
Rysunek 1. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy dla punktu końcowego związanego z przeżyciem (proporcja).

Źródło: Kharfan-Dabaja 2009.

Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate, ORR*)

Dane dotyczące ORR pozyskano z 6 badań obejmujących łącznie 108 pacjentów. Połączona proporcja dla ORR wyniosła 0,66 (95%, CI=<0,57;0,74>). Nie wykazano istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami ($I^2=0\%$; $P=0,90$).

Połączona proporcja dla ORR dla 2 badań prospektywnych, które objęły 34 pacjentów wyniosła 0,70 (95%, CI=<0,54;0,83>). Połączona proporcja dla ORR dla 4 badań retrospektywnych obejmujących 74 pacjentów wyniosła 0,64 (95%, CI=<0,53;0,74>).



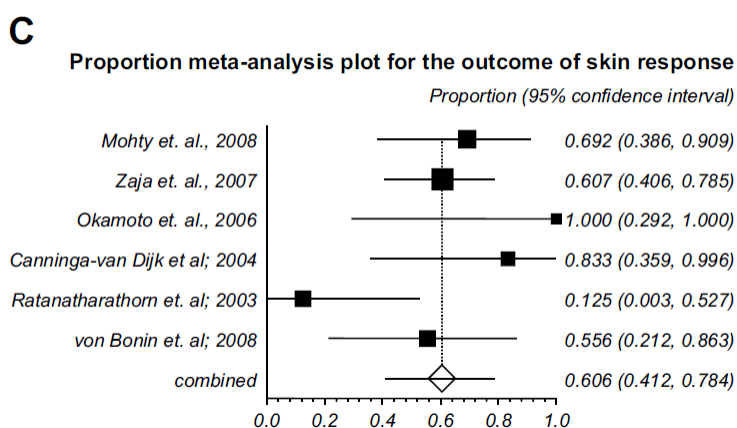
Rysunek 2. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy dla punktu końcowego związanego z częstością całkowitej odpowiedzi (proporcja).

Źródło: Kharfan-Dabaja 2009.

Odpowiedź dotycząca zajętego narządu

cGvHD przebiegająca z zajęciem skóry - ORR

Dane dotyczące postaci skórnej pochodzą z 6 badań, obejmujących 67 pacjentów. Połączona proporcja dla ORR wyniosła 0,60 (95%, CI=<0,41;0,78>). Wykazano istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy badaniami ($I^2=60\%$; $P=0,03$). Połączona proporcja dla ORR dla 2 badań prospektywnych obejmujących 9 pacjentów wyniosła 0,85 (95%, CI=<0,59;0,98>). Połączona proporcja dla ORR dla 4 badań retrospektywnych obejmujących 58 pacjentów wyniosła 0,51 (95%, CI=<0,308;0,717>).



Rysunek 3. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy dla punktu końcowego związanego z częstością całkowitej odpowiedzi – skóra (proporcja).

Źródło: Kharfan-Dabaja 2009.

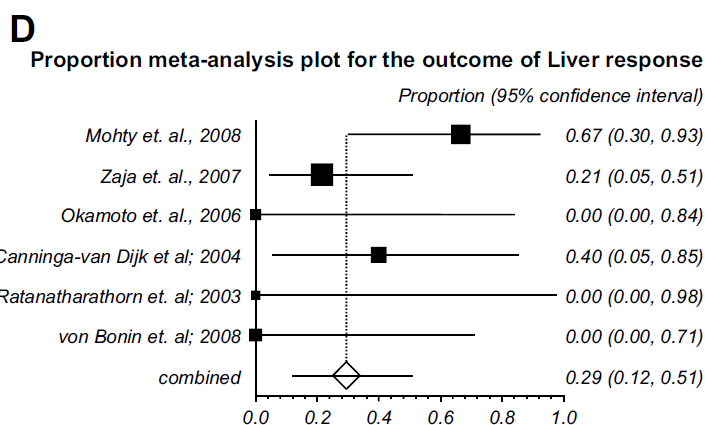
cGvHD przebiegająca z zajęciem śluzówki (jama ustna) – ORR

Dane dotyczące postaci przebiegającej z zajęciem śluzówki pochodzą z 5 badań, obejmujących 46 pacjentów. Połączona proporcja dla ORR wyniosła 0,36 (95%, CI=<0,12;0,65>). Wykazano istotną statystycznie

heterogeniczność pomiędzy badaniami ($I^2=73\%$; $P=0,0046$). Połączona proporcja dla ORR dla 3 badań prospektywnych obejmujących 15 pacjentów wyniosła 0,26 (95%, $CI=<0,007;0,84>$). Połączona proporcja dla ORR dla 2 badań retrospektywnych obejmujących 31 pacjentów wyniosła 0,45 (95%, $CI=<0,29;0,62>$).

cGvHD przebiegająca z zajęciem wątroby – ORR

Dane dotyczące postaci przebiegającej z zajęciem wątroby pochodzą z 6 badań, obejmujących 34 pacjentów. Połączona proporcja dla ORR wyniosła 0,29 (95%, $CI=<0,12;0,51>$). Nie wykazano istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami ($I^2=41,8\%$; $P=0,126$). Połączona proporcja dla ORR dla 2 badań prospektywnych obejmujących 7 pacjentów wyniosła 0,28 (95%, $CI=<0,03;0,64>$). Połączona proporcja dla ORR dla 4 badań retrospektywnych obejmujących 27 pacjentów wyniosła 0,29 (95%, $CI=<0,06;0,59>$).



Rysunek 4. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy dla punktu końcowego związanego z częstością całkowitej odpowiedzi – wątroba (proporcja).

Źródło: Kharfan-Dabaja 2009.

cGvHD przebiegająca z zajęciem płuc - ORR

Dane dotyczące postaci przebiegającej z zajęciem płuc pochodzą z 4 badań, obejmujących 15 pacjentów. W jednym badaniu prospektywnym stosowanie rytuksymabu wiązało się z brakiem odpowiedzi. Połączona proporcja dla ORR dla 3 badań retrospektywnych obejmujących 14 pacjentów wyniosła 0,30 (95%, $CI=<0,11;0,53>$). Nie wykazano istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami ($I^2=0\%$; $P=0,58$).

cGvHD przebiegająca z zajęciem pozostałych narządów

Odpowiedź na leczenie rytuksymabem była także raportowana u pacjentów z zajęciem narządu wzroku, w przebiegu sterydoopornej cGvHD z częstością od 13% (1/8) do 38% (6/16) oraz u pacjentów z zajęciem układu mięśniowo-szkieletowego, gdzie w poszczególnych badaniach częstość odpowiedzi wynosiła 100% (1/1) i 75% (3/4).

Wpływ rytuksymabu na leczenie innymi immunosupresantami

Podawanie rytuksymabu pozwala na zmniejszenie dawkowania innych leków immunosupresyjnych stosowanych u pacjentów ze sterydooporną cGvHD. W badaniu Zaja 2007 raportowano medianę redukcji pozostałych immunosupresantów (w tym kortykosteroidów) na poziomie 82% (zakres 0-100%), głównie w odniesieniu do pacjentów z cGvHD dotyczącą skóry i śluzówki.

Dwa badania w sposób szczególny odnosiły się do działania rytuksymabu wzmacniającego działanie kortykosteroidów u pacjentów ze sterydooporną cGvHD. W badaniu Mohty 2008 mediana redukcji dawkowania kortykosteroidów wyniosła 86% (zakres 0-100%) u 11 spośród 15 pacjentów (73%). Efekt ten był również bardziej zauważalny w postaci skórnej i śluzówkowej, w zgodzie w wyżej opisanym badaniem. Podobnie w badaniu Cutler 2006 raportowano medianę redukcji dawki prednizonu wynoszącą 75% (z 40 do 10 mg) u więcej niż 2/3 pacjentów.

Wyniki poszczególnych badań opublikowanych po przeglądzie systematycznym

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie rytuksymabem oceniano w 7 badaniach. Szczegółowe dane znajdują się w poniższych tabelach.

Tabela 5 Odpowiedź na leczenie – wyniki z odnalezionych badań

Badanie	Subpopulacja	Odpowiedź całkowita – n/N (%)	Kompletna odpowiedź – n/N (%)	Częściowa odpowiedź – n/N (%)	Stabilna choroba – n/N (%)	Progresja choroby – n/N (%)	Mieszana odpowiedź	Brak odpowiedzi/brak zmiany
1 miesiąc po podaniu ostatniej dawki								
<i>Mclver 2010</i>	Pacjenci, którzy otrzymali RTX w ciągu 6 miesięcy po przeszczepie	-	4/15 (27%)	8/15 (53%)	-	-	-	-
	Pacjenci, którzy otrzymali RTX w okresie 1-7 lat po przeszczepieniu	-	1/4 (25%)	3/4 (75%)	-	-	-	-
3 miesiące								
<i>Klobuch 2019</i>		-	2/29 (7%)	7/29 (24%)	-	2/29 (7%)	1/29 (3,5%)	10/29 (34,5%)
6 miesięcy								
<i>Klobuch 2019</i>		-	2/29 (7%)	7/29 (24%)	-	1/29 (3%)	1/29 (3%)	6/29 (21%)
1 rok								
<i>Teshima 2009</i>		-	0/7 (0%)	3/7 (43%)	3/7 (43%)	1/7 (14%)	-	-
<i>Kim 2010</i>		-	4/22 (18%)	17/22 (77%)	-	1/22 (4,5%)	-	-
<i>Van Dorp 2011</i>		11/18 (61%)	0/18 (0%)	11/18 (61%)	3/18 (17%)	4/18 (22%)	-	-
<i>George 2012</i>		-	-	-	-	1/7 (14%)	-	9/9 (100%)
<i>Klobuch 2019</i>		-	0/29 (0%)	4/29 (14%)	-	1/29 (3%)	-	0/29 (0%)
Maksymalna odpowiedź (maksymalna odpowiedź jaka wystąpiła u danego pacjenta w całym okresie obserwacji)								
<i>Kim 2010</i>		-	8/37 (21%)	24/37 (65%)	-	-	-	5/37 (14%)
<i>Clavert 2013</i>		11/18 (55%)	1/18 (5%)	-	-	-	-	-

Źródło: opracowanie własne.

Zmianę stopnia nasilenia choroby oceniano w jednym badaniu *Teshima 2009*. Czas do wystąpienia odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi oceniano również w jednym badaniu: *Van Dorp 2011*. Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 6 Odpowiedź na leczenie – wyniki z odnalezionych badań

Badanie	Narząd	Zmiana stopnia nasilenia choroby (z ciężkiej na umiarkowaną)	Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi w miesiącach (zakres)	Czas trwania odpowiedzi w miesiącach (zakres)
po 1 roku				
<i>Teshima 2009</i>		1 (14%)	-	-
<i>Van Dorp 2011</i>		-	3 (1-4)	12 (1-12)
	Skóra:	-	-	-
	<i>Rumień</i>	-	3 (1-8)	6 (3-12)
	<i>Owrzodzenie</i>	-	-	-
	<i>Ruchome stwardnienie</i>	-	1 (1-3)	10 (3-12)
	<i>Głębokie stwardnienie</i>	-	1,5 (1-3)	8 (3-12)
	Oczy	-	2 (1-6)	6,5 (4-12)
	Jama ustna	-	1 (1-6)	-
	Przewód pokarmowy	-	1 (x)	-

Źródło: opracowanie własne.

Odpowiedź na leczenie w zależności od zajętego narządu oceniano w 3 badaniach. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7 Odpowiedź na leczenie w zależności od zajętego narządu – wyniki z odnalezionych badań

Badanie	Narząd	Odpowiedź całkowita - n/N (%)	Kompletna odpowiedź – n/N (%)	Częściowa odpowiedź – n/N (%)	Stabilna choroba – n/N (%)	Progresja choroby – n/N (%)	Brak odpowiedzi n/N (%)
Kim 2010							
	Skóra	17/22 (77,3%)	5/22 (23%)	12/22 (55%)	-	-	5/22 (23%)
	Jama ustna	20/28 (71,4%)	4/28 (14%)	16/28 (57%)	-	-	8/28 (29%)
	Układ mięśniowo-szkieletowy	7/7 (100%)	0/7 (0%)	7/7 (100%)	-	-	0/7 (0%)
	Oczy	9/21 (42,9%)	0/21 (0%)	9/21 (43%)	-	-	12/21 (57%)
	Wątroba	4/9 (44,4%)	0/9 (0%)	4/9 (44%)	-	-	5/9 (56%)
	Jelita	1/3 (33,3%)	0/3 (0%)	1/3 (33,3%)	-	-	2/3 (66,6%)
	Płuca	1/11 (9,1%)	0/10 (0%)	1/11 (9,1%)	-	-	10/11 (91%)
	Anemia hemolityczna	2/2 (100%)	2/2 (100%)	0/2 (0%)	-	-	0/2 (0%)
	Białkomocz	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/0 (0%)	-	-	0/0 (0%)
Van Dorp 2011							
	Skóra:	-	-	-	-	-	-
	<i>rumień</i>	13/17 (76%)	4/17 (24%)	9/17 (53%)	2/17 (12%)	2,17 (12%)	-
	<i>owrzodzenie</i>	0/0 (0%)	0/0 (0%)	0/0 (0%)	1/3 (33%)	2/3 (67%)	-
	<i>Ruchome stwardnienie</i>	4/5 (80%)	2/5 (40%)	2/5 (40%)	0/5 (0%)	1/5 (20%)	-
	<i>Głębokie stwardnienie</i>	9/12 (75%)	4/12 (33%)	5/12 (42%)	2/12 (17%)	1/12 (8%)	-
	Oczy	6/15 (40%)	4/15 (27%)	2/15 (13%)	7/15 (47%)	2/15 (13%)	-
	Jama ustna	3/8 (38%)	1/8 (12%)	2/8 (25%)	5/8 (75%)	0/8 (0%)	-
	Przewód pokarmowy	3/7 (43%)	2/7 (29%)	1/7 (14%)	4/7 (57%)	0/7 (0%)	-
Clavert 2013							
	Skóra	8/18 (44%)	-	-	-	-	-
	Jama ustna	6/11 (55%)	-	-	-	-	-
	Układ mięśniowo-szkieletowy	2/5 (40%)	-	-	-	-	-
	Wątroba	1/3 (33,3%)	-	-	-	-	-

Badanie	Narząd	Odpowiedź całkowita - n/N (%)	Kompletna odpowiedź – n/N (%)	Częściowa odpowiedź – n/N (%)	Stabilna choroba – n/N (%)	Progresja choroby – n/N (%)	Brak odpowiedzi n/N (%)
	Układ pokarmowy	1/10 (10%)	–	–	–	–	–
	Płuca	1/2 (50%)	–	–	–	–	–

Źródło: opracowanie własne.

Zmiana sposobu leczenia immunosupresyjnego

Zmianę sposobu leczenia immunosupresyjnego, ze szczególnym uwzględnieniem redukcji dawki sterydów, oceniano w 5 badaniach. Szczegółowe wyniki znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 8 Zmiany sposobu leczenia immunosupresyjnego – wyniki z odnalezionych badań

Badanie	Lek, którego dotyczy zmiana dawkowania	Brak zmiany w dawkowaniu – n/N (%)	Redukcja dawki/częściowa odpowiedź – n/N (%)	Całociowa odpowiedź – n/N (%)	Zaprzestanie podawania/kompletna odpowiedź – n/N (%)	Mediana redukcji dawki (zakres)	Mediana czasu do zredukowania dawki w miesiącach (Zakres)
po 3 miesiącach							
<i>Klobuch 2019</i>	sterydy	12/21 (57%)	-	9/21 (43%)	-	-	-
po 1 roku							
<i>Teshima 2009</i>	prednizon	2/6 (33%)	3/6 (50%)	-	1/6 (17%)	67% (0-100%)	-
<i>Kim 2010</i>	prednizon	0/21 (0%)	15/21 (24%)	-	6/21 (29%)	-	-
<i>Van Dorp 2011</i>	prednizon	9/18 (50%)	5/18 (28%)	9/18 (50%)	4/18 (22%)	-	3 (1-7)
	cyklosporyna	3/5 (60%)	0/5 (0%)	2/5 (40%)	2/5 (40%)	-	3 (2-4)
	mykofenolan nofetylu	2/4 (50%)	1/4 (25%)	2/5 (50%)	1/4 (25%)	-	3,5 (3-4)
brak danych (zakończenie okresu obserwacji inne dla każdego pacjenta)							
<i>Clavert 2012</i>	sterydy	-	2/18 (11%)	-	8/18 (%) 3 pacjentów musiało wrócić do leczenia sterydami po 3 miesiącach	-	-

Źródło: opracowanie własne.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki, związane z koniecznością włączenia dodatkowego leczenia immunosupresyjnego – ten punkt końcowy oceniano w 4 badaniach.

Tabela 9 Dodatkowe leczenie immunosupresyjne – wyniki z odnalezionych badań

Badanie	Okres obserwacji	Włącznie dodatkowego leku immunosupresyjnego – n (%)
<i>Teshima 2009</i>	po 1 roku	0/7 (0%)
<i>Mclver 2010</i>	1 miesiąc po podaniu ostatniej dawki	3/15 (20%)
<i>George 2012</i>	po 1 roku	2/7 (29%)
<i>Klobuch 2019</i>	po 3 miesiącach	5/29 (17%)
	po 6 miesiącach	6/29 (21%)
	po 1 roku	13/29 (45%)

Źródło: opracowanie własne.

Jakość życia

Jakość życia była oceniana wyłącznie w badaniu *Kim 2010*, w oparciu o kwestionariusz SF-36. Analizę przeprowadzono dwoma metodami: zgodnie z intencją leczenia (ang. *intention to treat*, ITT) oraz zgodnie z protokołem badania (ang. *per protocol*, PP). W analizie ITT jakość życia wzrosła w 6 badanych kategoriach: ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (RP), dolegliwości bólowe (BP), ogólne poczucie zdrowia (GH), funkcjonowanie społeczne (SF), ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (RE), poczucie zdrowia psychicznego (MH), jakkolwiek wyniki istotne statystycznie dotyczyły wyłącznie kategorii: ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (RP) i dolegliwości bólowe (BP). W analizie PP, w której uwzględniono wyłącznie wyniki pacjentów, którzy dotrwali do 356 dnia badania, poprawę zaobserwowano we wszystkich badanych kategoriach, jednak w żadnej kategorii nie była ona istotna statystycznie. Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

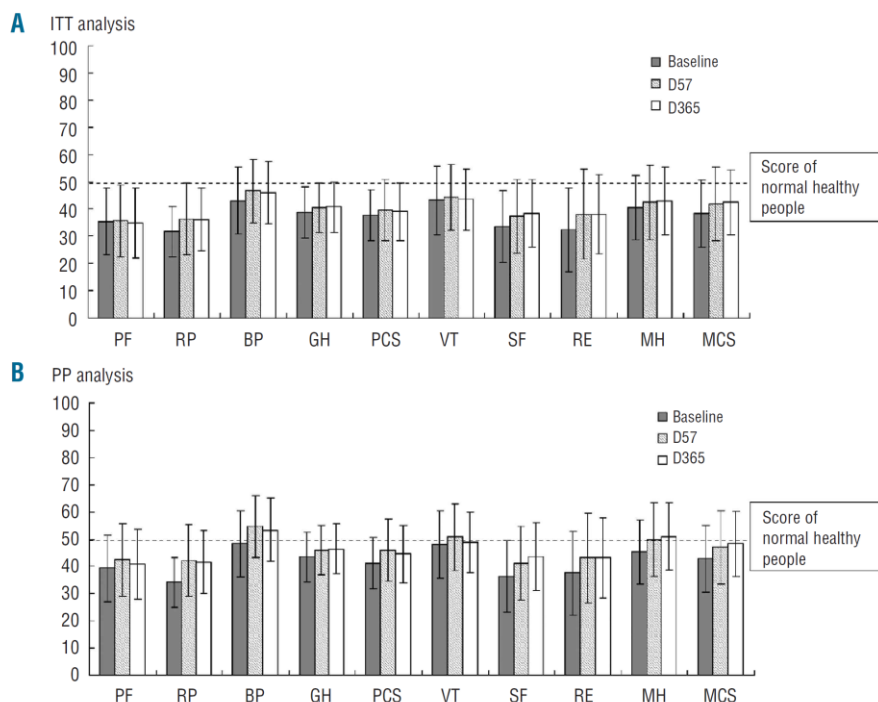


Figure 2. (A) In the ITT analysis of quality of life, patients reported increased scores in six domains (RP, BP, GH, SF, RE and MH) although only the effects on RP and BP were statistically significant ($P < 0.05$). (B) PP analysis, including only patients with complete follow-up through day 365 showed a tendency toward improvement in all domains of the SF36 quality of life questionnaire although not statistically significant. GH, general health perceptions; PF, physical function; MH, general mental health; RP, role function limitation due to physical problems; RE, role function limitation due to emotional problems; BP, bodily pain; VT, vitality; SF, social function; PCS, physical component summary; MCS, mental component summary

Rysunek 5. Wykres przedstawiający wyniki związane z oceną jakości życia w oparciu o wyniki kwestionariusz SF-36 w kategoriach: PF – funkcjonowanie fizyczne, RP – ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, BP – dolegliwości bólowe, GH – ogólne poczucie zdrowia, PCS – zbiorcza domena zdrowia fizycznego, VT – vitalność, SF – funkcjonowanie społeczne, RE – ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, MH – poczucie zdrowia psychicznego, MCS – zbiorcza domena zdrowia psychicznego w momencie włączenia do badania, w 57 dniu i po roku.

Źródło: Kim 2010.

BEZPIECZEŃSTWO

Wyniki przeglądu systematycznego Kharfan-Dabaja 2009

Rytuksymab wydaje się być relatywnie dobrze tolerowany, z działaniami niepożądanymi związanymi głównie z reakcjami dotyczącymi samej infuzji (5%-11%), komplikacjami infekcyjnymi, włączając w to sepsę (2-33%), zapalenie płuc (8%-33%), wirusowe zapalenie spojówek (5%), biegunka (14%), półpasiec (33%; 1/3). Nie raportowano długoterminowej toksyczności. W żadnym z badań nie raportowano śmiertelności związanej z leczeniem rytuksymabem.

Wyniki poszczególnych badań opublikowanych po przeglądzie systematycznym

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące zgonów pacjentów oraz przyczyny wyłączenia pacjentów z badania.

Tabela 10 Przyczyny zgonów i wyłączenia pacjentów z badań

Badanie	Liczba pacjentów wyłączonych z analizy – n/N (%)	Przyczyna wyłączenia z analizy	Liczba zgonów – n/N (%)	Przyczyna zgonu
<u>Teshima 2009</u>	-	-	2/7 (29%)	Infekcja: 1 pacjent zmarł w 19 miesiącu obserwacji, drugi w 20 miesiącu obserwacji
<u>Kim 2010</u>	6/37 (%)	-	9/37 (24%)	Zapalenie płuc (n=2), zapalenie płuc i sepsa (n=2), krwotok do płuc (n=1), infekcja związana z neutropenią (n=1), powikłania infekcyjne (n=2), upadek (n=1)
<u>Mclver 2010</u>	-	-	5/17 (29%)	Grzybicze zapalenie płuc (n=5)
<u>Van Dorp 2011</u>	2/20 (10%)	o u jednego pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna na rytuksymab o u jednego pacjenta wystąpił nawrót białaczki	-	-

<u>George 2012</u>	-	-	3/9 (33,3%)	Sepsa po 3 miesiącach (n=1), nawrót choroby po miesiącu (n=1), infekcja H1N109 po 8 miesiącach (n=1)
<u>Clavert 2013</u>	-	-	4/18 (22%)	Infekcje (n=3), nieznaną przyczyną (n=1)
<u>Klobuch 2019</u>	-	=	8/29 (28%)	Zatorowość płucna (n=1), sepsa (n=4), progresja cGvHD (n=1); brak danych (n=2)

W poniższej tabeli przedstawiono raportowane w odnalezionych badaniach działania niepożądane.

Tabela 11 Raportowanie działania niepożądane

Badanie	Działania niepożądane
<i>Teshima 2009</i>	
<i>Kim 2010</i>	Neutropenia III stopnia -1/37
<i>Mclver 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> o u 14/17 pacjentów leczonych RTX rozwinęły się nawracające infekcje bakteryjne o u 6/17 pacjentów rozwinęły się poważne infekcje grzybicze o u 4/17 pacjentów wystąpiły objawy wskazujące na zaburzenia autoimmunologiczne o u 3/17 pacjentów wystąpił zespół nakładania się ostrej GvHD
<i>Van Dorp 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> o u jednego pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna na rytuksymab
<i>Clavert 2013</i>	<ul style="list-style-type: none"> o U 4/18 (22%) pacjentów wystąpiła późna neutropenia IV stopnia, która pojawiła się 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki rytuksymabu – mediana czasu trwania wyniosła 14 dni; u żadnego z pacjentów nie rozwinęła się żadna poważna infekcja, która mogłaby być powiązana z neutropenią
<i>Klobuch 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> o U 7/29 pacjentów wystąpiły poważne infekcje o 3/29 pacjentów wymagało hospitalizacji z powodu infekcji o 4/29 pacjentów zmarło z powodu infekcji

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu MabThera należą: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczynioruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Według [REDACTED]: „Biorąc pod uwagę niewielki wybór terapii w tej źle rokującej grupie pacjentów, dostęp do rytuksymabu wydaje się uzasadniony, jednak powinien on być rekomendowany tylko w określonych manifestacjach klinicznych (postacie skórno-śluzówkowe). Ryzyko związane ze stosowaniem tego leku wynika głównie ze zwiększonego ryzyka infekcji, ale nie przewyższa ewentualnych korzyści”.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniach 7–8.09.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Onkologiczne* (<https://pto.med.pl/>), *Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów* (<http://www.pthit.pl/>)
- ogólnoeuropejskie: *European Hematology Association* (<https://ehaweb.org/>), *European Society for Medical Oncology* (<https://www.esmo.org/>), *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (<https://www.ebmt.org/>),
- światowe: *World Health Organisation* (<https://www.who.int/>),
- ewentualnie inne: *British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy* (<http://bsbmtct.org/>), *British Blood Transfusion Society* (<https://www.bbts.org.uk/>), *American Society for Transplantation and Cellular Therapy/ American Society for Blood and Marrow Transplantation*, (<https://www.astct.org/home>), *GuidelineCentral* (<https://www.guidelinecentral.com/>), *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (<https://www.cibmtr.org/Pages/index.aspx>).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
PTOK 2020 (Polska)	Przewlekła GvHD, występująca po 100. dniu od allo-HSCT, ma złożoną patogenezę i różnorodną symptomatologię. Może być kontynuacją procesu ostrego lub występować w konsekwencji nieprawidłowej odnowy limfocytów powstałych już w organizmie biorcy z komórek macierzystych (w drugim przypadku objawy przypominają obraz chorób z autoagresji). Do najczęstszych objawów należą zmiany: w obrębie skóry (twardzinopodobne lub przypominające liszaj płaski, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie przydatków), błon śluzowych (zapalenie, zespół suchości jamy ustnej), oczu (suche zapalenie spojówki i twardówki), przewodu pokarmowego (zespół złego wchłaniania), wątroby (cholestaza), płuc (zarostowe zapalenie oskrzelików), powięzi i stawów (zapalenie). Oprócz leczenia immunosupresyjnego, obejmującego zazwyczaj stosowanie prednizonu w początkowej dawce 1 mg/kg masy ciała w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami kalcineuryny, konieczna jest opieka wielospecjalistyczna. W postaciach opornych stosuje się między innymi mykofenolan mofetylu, sirolimus, fotoferezy pozaustrojowe, imatynib, rytuksymab, ruksolitynib.			
ESBMT 2020 (Europa)	Zalecenie	Odsetek zgodności	Poziom rekomendacji	Komentarz
	Decyzja o rozpoczęciu leczenia cGvHD jest oparta o występujące objawy, stopień ciężkości (umiarkowany lub ciężki zgodnie z klasyfikacją NIH) oraz w oparciu o dynamikę progresji w kontekście innych występujących zmiennych, takich jak ryzyko choroby, chimeryzm, <i>minimalna choroba resztkowa</i>	100%	2C	Rekomendacja oparta o standardową praktykę i opinię ekspertów
	Pierwszą linię leczenia pacjentów z nowo zdiagnozowaną cGvHD stanowią sterydy	100%	2A	Randomizowane badania oceniające dołączenie innych substancji (azathioprine, thalidomide, mycophenolate mofetil, hydroxychloroquine, and ciclosporin) do schematu opartego na prednisonie, nie wykazały istotnych klinicznie korzyści dla pacjentów ze standardowym ryzykiem przewlekłej GvHD, ale panel ekspertów zgodził się, że dodanie innych substancji czynnych o działaniu immunosupresyjnym do początkowego schematu leczenia jest wartościową opcją u pacjentów z ciężką postacią cGvHD.
	W ciężkiej postaci cGvHD włączenie innych immunosupresantów do podstawowego schematu leczenia stanowi wartościową opcję.	95%	2C	
	Lekiem z wyboru spośród kortykosteroidów jest prednizon podawany p.o. w dawce 1mg/kg	100%	2C	Rekomendacja oparta o standardową praktykę i opinię ekspertów
	Jeśli pacjent przyjmuje kortykosteroidy (np. w następstwie leczenia ostrej GvHD), dawka leków może być zwiększona (o ile jest niższa od 1mg/kg). Poza tym stosowane są zazwyczaj alternatywne	95%	2C	Rekomendacja oparta o standardową praktykę i opinię ekspertów

Organizacja , rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje					
	strategie, takie jak dodanie inhibitorów kalcyneuryny lub rozpoczęcie pozaustrojowej fotoferezy					
	Jeśli pacjent w czasie wystąpienia cGvHD przyjmuje kortykosteroidy i cyklosporynę, nie ma standardowego leczenia: kontynuacja leczenia kortykosteroidami i cyklosporyną, z optymalnymi środkami wspomagającymi stanowi wartościową opcję terapeutyczną, ale często wprowadza się także zmianę leczenia immunosupresyjnego; tacy pacjenci powinni być leczeni w ramach badań klinicznych o ile to możliwe.	100%	2C	Rekomendacja oparta o standardową praktykę i opinię ekspertów		
	Jako początkowy schemat leczenia zarostowego zapalenia oskrzelików stosuje się flutykazon i montelukast w skojarzeniu z systemowymi steroidami; przedłużone stosowanie azytromycyny po wyleczeniu zarostowego zapalenia oskrzelików nie jest rekomendowane ze względu podwyższone ryzyko nawrotu	100%	2A	Istnieją przekonujące dane pochodzące z badań nierandomizowanych, wspierające terapeutyczne zastosowanie chematu FAM (flutykazon wzięwnie 440 µg dwa razy dziennie, azytromycyna 250 mg 3 razy w tygodniu, montelukast 10 mg raz dziennie); dla kontrastu, azytromycyna (250 mg 3 razy w tygodniu) stosowana w profilaktyce u pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych była związana z większym ryzykiem nawrotu		
	Czas niezbędny do wstępnej oceny skuteczności leczenia cGvHD zastosowanego w pierwszej linii wynosi przynajmniej 1 miesiąc	100%	2C	Rekomendacja oparta o standardową praktykę i opinię ekspertów		
	Nie ma standardowej drugiej linii leczenia cGvHD : ośrodki powinny stosować się do zaleceń ich własnych instytucji i włączać pacjentów do badań klinicznych kiedy tylko jest to możliwe. Najbardziej popularnymi metodami stosowanymi w drugiej linii leczenia cGvHD (łącznie z kortykosteroidami są: inhibitory kalcyneuryny, pozaustrojowa fotofereza, ibrutinib (zatwierdzony przez FDA), inhibitory JAK, mykofenolan mofetylu, rytuksymab , inhibitory mTOR (ssaczy cel rapamycyny), pentostatyna, inhibitory proteasomów, inhibitory kinazy tyrozynowej) TKI.	95%	2B	Brak dowodów pozwalających na porównanie skuteczności (również pośrednie) metod stosowanych w ramach drugiej linii leczenia.		
<p>Poziom dowodów :</p> <p>2A – rekomendacja oparta o dowody naukowe niższej jakości (np. mniejsze badania randomizowane) o 100% poziomie zgodności; 2B – rekomendacja oparta o dowody naukowe niższej jakości o poziomie zgodności 80%-100% po drugiej turze komentarzy; 2C – rekomendacja nie do końca wspierana przez dowody naukowe</p>						
ESBMT Handbook 2019 (Europa)	Rekomendacje stanowią adaptację konsensusu ekspertów z Niemiec, Austrii i Szwajcarii, z 2011 roku, w sprawie leczenia cGvHD (Wolf 2011), który został oparty o wyniki przeglądu systematycznego.					
	Leki	Ocena	Poziom dowodów	Komentarz	Częstość odpowiedzi	Działania niepożądane występujące u >25% pacjentów
	Sterydy	B	III-1	Główny lek, bardzo ważna jest strategia dążąca do redukcji dawki	-	Osteoporoza, osteonekroza, cukrzyca
	Ibrutinib	C-1	III-1	Pozytywna opinia FDA dotycząca stosowania w drugiej linii leczenia cGvHD	~50-75% ~16-25% CR	Siniaki, biegunka, infekcje
	Fotofereza	C-1	II	Wymagany dostęp donaczyniowy	~60-70% ~30% CR	Infekcje wklucia centralnego (o ile założono)
Inhibitory mTOR (sirolimus, everolimus)	C-1	III-1	Zwiększone ryzyko mikroangiopatii naczyniowych jeśli w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny, wymagane regularne badania krwi	~60% ~20% CR	Mikroangiopatie naczyniowe, hiperlipidemia, cytopenia	

Organizacja , rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje					
	Mykofenolan mofetylu (MMF)	C-1	III-1	Wspomaga działanie sterydów	~50% ~10% CR	Zwiększone ryzyko infekcji i nawrotu choroby
	Inhibitory kalcyneuryny (CNI)	C-1	III-1	Wpływa na zmniejszenie dawki sterydów, wymagane regularne badania krwi	-	Toksyczność nerkowa, nadciśnienie
	Metotreksat (MTX)	C-2	III-1	Najlepsze rezultaty w postaci skórno-śluzówkowej cGvHD, wpływa na zmniejszenie dawki sterydów w przypadku obecności wysięków opłucnowych lub wodobrzusza	~50% ~10%-20% CR	Cytopenia
	II-2	C-2	III-1	Stosowane w twardzinie skórnej	~ 65% (tylko PR)	Gorączka, złe samopoczucie i zmęczenie
	Ruxolitini	C-2	III-1	Badania prospektywne w toku	Brak danych (badania retrospektywne)	Zwiększone ryzyko reaktywacji wirusów, infekcji bakteryjnych, hepatotoksyczność
	Bortezomib	C-2	III-1	Badania były prowadzone dla zastosowania w pierwszej linii leczenia	Brak danych dla drugiej linii	Cytopenia, neuropatia
	Wysokie dawki sterydów	C-2	III-2	Szybka kontrola cGvHD	50-75% (tylko PR)	Infekcje
	Całkowite naświetlanie węzłów chłonnych	C-2	III-2	Najlepsze wyniki w przypadku zapalenia powięzi i postaci skórno-śluzówkowej	~50% ~25% CR	Cytopenia
	Hydroxycoloroquine	C-2	III	Najlepsze rezultaty dotyczą postaci skórno-śluzówkowej i przebiegającej z zajęciem wątroby	~25% ~10% CR	Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego
	Pentostatyna	C-2	II	Najlepsze rezultaty uzyskiwane u dzieci	~50% ~10% CR	Cytopenia, ryzyko infekcji
	Rytuksymab	C-2	II	Skuteczny w manifestacji związanej z własnymi przeciwciałami i twardzinie skórnej	~50% ~10% CR	Ryzyko infekcji
	Imatinib	C-2	III-1	Skuteczność wykazana głównie w twardzinie skórnej i w zarostowym zapaleniu oskrzelików	~50% ~20% CR	Retencja płynów
	Thalidomide	C-3	II	Leczenie jednoczasowej cGvHD i nawracającego szpiczaka mnogiego	~20-30% (tylko PR)	Neurotoksyczność, zawroty głowy, zaparcia
	Azathioprine	C-3	III-1	Podwyższone ryzyko nowotworów śluzówki jamy ustnej	-	Cytopenia, ryzyko infekcji, wtórne nowotwory
	Retinoidy	C-3	III-2	Skuteczny w twardzinie skórnej	~60%(tylko PR)	Toksyczność skórna, hiperlipidemia
	Abatacept	C-3	III-2	Skuteczny w skórno-śluzówkowej manifestacji i zajęciu płuc	~40%	
	Limfocyty T regulatorowe	C-4		Aktualnie badane w kilku badaniach klinicznych		
	Mezenchymalne komórki macierzyste	C-4	III-2	Wymagana powtarzalna aplikacja	-	
	Alemtuzumab	C-4	III-3	Lek ostatniej szansy dla chorych z oporną cGvHD	-	
	Etanercept	C-4	III-3	Może być stosowany w leczeniu mieszanej (ostrej i przewlekłej)	-	Ryzyko infekcji

Organizacja , rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje					
				postaci cGvHD lub jelitowej manifestacji cGvHD		
	<p>Poziom dowodów</p> <p>B – powinny być stosowane,</p> <p>C-1 – zastosowanie w drugiej linii leczenia jest uzasadnione</p> <p>C-2 – zastosowanie w drugiej linii leczenia jest uzasadnione po niepowodzeniu stosowania innych metod</p> <p>C-3 – powinny być stosowane ty ko w określonych okolicznościach ze względu na niekorzystne ryzyko</p> <p>C-4 – leczenie eksperymentalne</p> <p>II – dowody z >1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub badań z kontrolą przypadków (najlepiej z >1 ośrodka) lub z wielu szeregów czasowych</p> <p>III-1 – kilka analiz retrospektywnych lub małe badania kliniczne bez kontroli</p> <p>III-2 – tylko jeden raport z małego badania klinicznego bez kontroli lub analiza retrospektywna</p> <p>III-3 – wyłącznie opisy przypadków</p>					
<p>NHS England 2017 (Anglia)</p>	<p><i>NHS England</i> ustanawia sposób leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych zgodnie z kryteriami opisanymi w cytowanym dokumencie.</p> <p><i>NHS England</i> zaleca rutynowe stosowanie ECP, pentostatyny, rytuksymabu i imatinibu, w zgodzie z poniżej przedstawioną ścieżką leczenia, dla pacjentów spełniających następujące kryteria:</p> <p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dla pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi objawami choroby cGvHD (w zależności od zajętego organu) potwierdzonymi badaniem klinicznym lub biopsją, w przypadkach pacjentów, u których konstelacja objawów nie jest jasna, oraz leczenie jest nieodpowiednie, występuje sterydooporność lub nie ma całkowitej odpowiedzi na leczenie pierwszej linii (kombinacja systemowych kortykosteroidów, inhibitorów kalcyneuryny i/lub sirolimusu); <p><u>Kryteria wyłączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, u których nie wystąpiła żadna odpowiedź na zastosowane wcześniej leczenie; <p><u>Kryteria zaprzestania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, u których nie ma pozytywnej odpowiedzi, rozwinęło się u nich poważne zatrucie, lub u których leczenie nie przynosi efektu. <p>Ścieżka postępowania</p> <p>Pacjenci z objawami ostrej lub przewlekłej GvHD w następstwie allo-HSCT – kliniczna diagnoza jest ustalana w oparciu o wyniki biopsji, jeśli nie występuje klasyczna konstelacja objawów. Jeśli objawy dotyczą jednego narządu, konieczna jest dalsza ocena stopnia zajęcia danego organu.</p> <p>Stopień nasilenia choroby jest ustalany w oparciu o zmodyfikowaną skalę <i>Seattle Glucksberg</i> w przypadku aGvHD lub kryteria ustalone przez <i>National Institutes of Health (NIH)</i> w przypadku cGvHD – łagodna/umiarkowana/ciężka cGvHD.</p> <p><u>Dla pacjentów w cGvHD:</u></p> <p>Kortykosteroidy są wskazane w pierwszej linii leczenia: dawka początkowa 1mg/kg prednizolone. Jeśli istnieje ryzyko wystąpienia u danego pacjenta działań niepożądanych lub sterydozależności, zaleca się zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus lub cyklosporyna) w celu zmniejszenia dawki sterydów systemowych.</p> <p>Jeśli u pacjenta nie występuje całkowita odpowiedź na zastosowane leczenie, wystąpiły poważne działania niepożądane na leki z pierwszej linii lub wystąpiła sterydozależność, zaleca się sirolimus.</p> <p>Proponuje się dodanie następujących leków w ramach drugiej linii leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> oporna cGvHD : pentostatyna (1,5 mg/m²), cGvHD przebiegające z zajęciem skóry, jamy ustnej lub płuc: rytuksymab , oporna cGvHD przebiegająca z zajęciem skóry lub układu mięśniowo-szkieletowego: rytuksymab oporna cGvHD płucna lub z twardziną skóry: imatinib. <p>ECP powinna stanowić drugą linię leczenia z wyboru u pacjentów z cGvHD przebiegającą z zajęciem skóry, jamy ustnej, wątroby, płuc.</p> <p>Jeśli pacjenci nie wykazują całkowitej odpowiedzi na leczenie dwoma różnymi opcjami z drugiej linii leczenia i/lub wystąpiły u nich poważne działania niepożądane, wskazane jest zastosowanie następującego leczenia trzeciej linii: mykofenolan mofetylu, methotrexate, pulsy kortykosteroidów.</p> <p>Ustalenia dotyczące finansowania są szczegółowo opisane w specyfikacji poszczególnych świadczeń. Finansowanie GvHD spoczywa na <i>NHS England</i> przez pierwsze 100 dni po przeszczepieniu. Następnie odpowiedzialność jest po stronie Klinicznych grup zalecających (ang. <i>clinical commissioning groups</i>).</p>					
<p>BSBMTCT/ BCSH 2012 (Wielka Brytania)</p>	<p>Najważniejsze zasady leczenia cGvHD</p> <p><u>Pierwsza linia leczenia cGvHD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kortykosteroidy są rekomendowane w pierwszej linii leczenia cGvHD (1A). Początkowa dawka obejmuje 1 mg/kg prednizolonu (1B). 					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Inhibitory kalcyneuryny mogą być stosowane jako wsparcie (2C). <p><u>Druga linia systemowego leczenia cGvHD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Fotofereza pozaustrojowa (ECP) może być rozważana w drugiej linii leczenia cGvHD przebiegającej z zajęciem skóry, jamy ustnej, wątroby (1B). Inhibitory mTOR są sugerowane jako druga linia leczenia w opornej cGvHD (2C). Pentostatyna jest sugerowana jako druga linia leczenia w opornej cGvHD (2B). Rytuksymab jest sugerowany jako druga linia leczenia w opornej cGvHD przebiegającej z zajęciem skóry lub układu mięśniowo-szkieletowego (2B). Imatinib jest sugerowany jako druga linia opornej cGvHD przebiegającej z zajęciem płuc lub twardziną skórną (2C). ECP, imatinib i rytuksymab mogą być rozważane jako trzecia linia leczenia cGvHD z zajęciem innych narządów (2C). <p><u>Trzecia linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Jako trzecią linię leczenia w opornej cGvHD sugeruje się: mykofenolan mofetylu, metotreksat, pulsy kortykosteroidów (2C). Pozostałe leki/technologie – brakuje wystarczających dowodów aby rekomendować stosowanie następujących substancji: w leczeniu opornej cGvHD : cyclophosphamide, mesenchymal stem cells (MSCs), thalidomide, retinoids, alemtuzumab, infliximab, etanercept, clofazimine, alefacept, daclizumab, basiliximab, hydroxychloroquine, thoraco-abdominal irradiation (1C). Azatiopryna nie jest rekomendowana w leczeniu cGvHD ze względu na ryzyko wystąpienia nowotworów jamy ustnej (1C). <div data-bbox="539 913 1244 1393" style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[Diagnosis and staging of chronic GvHD] --> B[1st Line treatment: 1 mg/kg oral prednisolone] A --> C[Calcineurin inhibitor as steroid-sparing agent] A --> D[Enrol in clinical trial if available] B --> E[2nd Line: ECP (skin, mouth, liver)] B --> F[2nd Line: mTOR inhibitor] B --> G[2nd Line: Rituximab (skin, musculoskeletal)] B --> H[2nd Line: pentostatin] B --> I[2nd Line: Imatinib (sclerodermoid skin, lung)] E --> J[Methotrexate] F --> K[Pulsed corticosteroids] G --> L[Mycophenolate mofetil] H --> M[Third line options] I --> M </pre> </div> <p>Fig 1. An algorithm to show 1st, 2nd and 3rd line treatment options in chronic GvHD. GvHD, graft-versus-host disease; ECP, extracorporeal photopheresis.</p> <p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p>(A) Wysoki: Мало prawdopodobne aby przyszłe badania zmieniły poziom ufności oszacowania efektu. Aktualne dowody pochodzą z badań RCT pozbawionych ważnych ograniczeń.</p> <p>(B) Umiarkowany: Przyszłe badania mogą mieć istotny wpływ na przedział ufności oszacowania, jak i samo oszacowanie. Aktualnie dowody pochodzą z badań RCT z poważnymi ograniczeniami lub z dobrych badań obserwacyjnych lub opisów przypadków.</p> <p>(C) Niski: Przyszłe badania z dużym prawdopodobieństwem zmienią przedział ufności dla oszacowania, jak i samego szacowania. Aktualne dowody pochodzą z badań obserwacyjnych, opisów przypadków lub są oparte o opinie.</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>Silna rekomendacja (1): są formułowane w sytuacji, w której istnieje pewność, że korzyści przewyższają lub równoważą możliwe szkody</p> <p>Słaba rekomendacja (2): są formułowane w sytuacji, w której wielkość korzyści lub jest brak jest mniej pewna.</p>
<p>Raport grupy roboczej 2007 (Polska)</p>	<p>Leczenie immunosupresyjne drugiej linii</p> <p>Około 40% chorych z cGvHD nie odpowiada na leczenie pierwszej linii, ale standardowa terapia drugoliniowa nie istnieje. Wskazaniem do włączenia leczenia drugiej linii jest progresja choroby u pacjentów leczonych za pomocą prednizonu lub prednizonu i cyklosporyny, lub brak poprawy po leczeniu pierwszoliniowym trwającym 3 miesiące. Progresja GvHD wyraża się zwykle nasileniem objawów ze strony narządów pierwotnie zajętych i/lub pojawieniem się zmian w nowych narządach. Różne formy terapii drugoliniowej stosowane w skojarzeniu lub w monoterapii przedstawiono poniżej. Skuteczność niektórych leków oceniano w badaniach II fazy.</p>

Organizacja , rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	Leki	Siła rekomendacji	Komentarz
	Wysokie dawki metylprednizolobu	CII	U części pacjentów udokumentowano korzystny wpływ na skórą, płucną i jelitową postać GvHD w analizie retrospektywnej. Zwykle stosowana dawka 10 mg/kg/dobę dożylnie przez 4 dni jest dobrze tolerowana. Dłuższa terapia stwarza ryzyko nasilonych działań ubocznych i powikłań infekcyjnych. Odpowiedź na leczenie obserwuje się u około 75% chorych z ciężką i oporną postacią GvHD, ale u połowy z nich w ciągu roku dochodzi do progresji objawów.
	Mykofenolan mofetilu (MMF)	CIII	Obecnie jest to najczęściej stosowany lek w terapii drugiej linii, zwykle kojarzony ze sterydami i inhibitorami kalcineuryny. W badaniu retrospektywnym wykazano skuteczność leku w przewlekłym GvHD u dzieci i dorosłych z zajęciem skóry, jelit i wątroby. Korzystną odpowiedź obserwowano u około 70% leczonych chorych. W najczęściej stosowanej dawce 2 g/dobę doustnie, może wywoływać cytopenię i biegunki. Powikłania infekcyjne stanowią najpoważniejszy problem w czasie leczenia MMF. Skuteczność leku oceniana była w głównie w analizach retrospektywnych.
	Takrolimus	CII	Inhibitor kalcineuryny, który osiąga wysokie stężenie w wątrobie i może być skuteczny w postaciach wątrobowych cGvHD, opornych na sterydy. W monoterapii, u chorych którzy nie odpowiedzieli na leczenie cyklosporyną i prednizonem, poprawę uzyskano jednak u niewielkiego odsetka pacjentów. W skojarzeniu z MMF umożliwia osiągnięcie odpowiedzi u 50% leczonych chorych. W badaniu II fazy w skojarzeniu z rapamycyną i sterydami odsetek odpowiedzi wynosił aż 69%, ale leczenie było skuteczne głównie u chorych z grupy dobrego rokowania. Podobnie jak cyklosporyna, takrolimus ma postać doustną i dożylną. Podczas jego stosowania, konieczne jest monitorowanie stężenia w surowicy; optymalne jest stężenie 10-20 ng/ml. Takrolimus w połączeniu z rapamycyną lub metotreksatem może być stosowany w profilaktyce ostrego GvHD.
	Sirolimus (rapamycyna)	CII	Inhibitor mTOR o sile działania podobnej do cyklosporyny. Lek wykazuje skuteczność w cGvHD z zajęciem skóry, jamy ustnej i wątroby, co potwierdzono w badaniach II fazy. Odpowiedź na leczenie obserwowano u większości chorych, ale u 50% wystąpiły powikłania terapii lub nietolerancja leku. Sirolimus wykazuje działanie antyfibrotyczne, stąd jego potencjalna skuteczność w postaciach sklerodermatycznych. Korzystnym efektem leku jest także działanie antyproliferacyjne, które obserwowano m.in. u chorych na ostrą białaczkę szpikową. Liczne interakcje z innymi lekami stanowią najpoważniejsze ograniczenie do jego stosowania. Konieczne jest monitorowanie stężenia leku w surowicy; pożądane jest stężenie 5-15 ng/ml. Lek najczęściej stosuje się w skojarzeniu z innymi środkami immunosupresyjnymi. Skuteczność rapamycyny jest również oceniana w profilaktyce i leczeniu ostrej GvHD.
	PUVA (ang. <i>psolaren plus ultraviolet A irradiation</i>)	CII	Metoda leczenia, w której stosuje się doustny metoksypsoralen z następnym napromieniowaniem ultrafioletowym A. Leczenie jest skuteczne w opornych, skórnych zmianach liszajowatych w przebiegu cGvHD, szczególnie jeśli nie współistnieją ze zmianami typu twardzinowego. Wykazuje skuteczność u 46–70% leczonych pacjentów. Liczne analizy oceniają efektywność metody w leczeniu ostrego i przewlekłego GvHD. Fototerapia może predysponować do rozwoju raka skóry.
	Pozastrojowa fotochemioterapia (ang. <i>extracorporeal photopheresis, ECP</i>)	BII	Metoda leczenia polegająca na naświetlaniu promieniami ultrafioletowymi mononuklearów krwi uzyskanych drogą aferezy i inkubowanych z metoksypsoralenem. Jest to leczenie skuteczne w opornych skórnych i twardzinopodobnych postaciach GvHD, a także chorobie z zajęciem płuc, wątroby i przewodu pokarmowego. Odsetek całkowitych odpowiedzi wynosi 70%, a w grupie wysokiego ryzyka 61%. ECP jest drogą metodą; koszt miesiecznej terapii wynosi około 14 000 PLN. Aktualnie 2 ośrodki pediatryczne (Wrocław i Poznań) posiadają odpowiednią aparaturę i są w stanie wykonywać pozastrojową fotoferezę, również u pacjentów dorosłych. Warunkiem koniecznym możliwości wykonywania tej procedury w polskich warunkach jest umieszczenie jej w katalogu świadczeń NFZ. Skuteczność metody prezentowana jest w licznych publikacjach
	Naświetlanie węzłów chłonnych (ang. <i>total lymphoid irradiation, TLI</i>)	CIII	Naświetlanie węzłów chłonnych dawką 1 Gy jest skuteczne w ciężkich i opornych postaciach GvHD z odpowiedzią sięgająca 82% leczonych chorych. Dobre wyniki osiąga się u chorych z zajęciem jamy ustnej i powięzi, prawdopodobnie także z zajęciem płuc. Metoda w Polsce rzadko stosowana, doświadczenia skąpe. Wymaga odpowiedniego sprzętu i wykwalifikowanego personelu. Skuteczność leczenia opisywana jest w postaci retrospektywnych analiz i opisów przypadków.
	Pentostatyna	CIII	Lek należy do analogów puryn. W leczeniu opornej przewlekłej GvHD u dzieci wykazuje skuteczność u 39%. Doświadczenia w Polsce są bardzo małe, rzadko stosowany w naszym kraju. Skuteczność leku w ostrym i przewlekłym GvHD prezentują 2 badania.
	Clofazimin	CIII	Lek przeciwprątkowy i stosowany w terapii trądu i dermatoz na tle autoimmunologicznym. Zalecany w postaciach twardzinowych GvHD. W Polsce dotychczas niestosowany.
	Hydroxychlorochina	CII	Lek antymalaryczny o właściwościach immunosupresyjnych. W badaniach II fazy wykazano jego skuteczność w opornym cGvHD z zajęciem skóry, jamy ustnej i wątroby. Odsetek odpowiedzi wyniósł 53%. W ramach badań fazy III oceniany w terapii GvHD pierwszej linii w połączeniu z prednizonem.

Organizacja , rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	Etreinate	CIII	Syntetyczny retinoid, stosowany do leczenia uogólnionej sklerodermii. Stosowany w terapii skojarzonej w leczeniu postaci twardzinowej GvHD. W Polsce dotychczas niestosowany.
	Rytuksymab	CIII	Przeciwciało monoklonalne anty-CD20, skuteczne w potransplantacyjnej immunologicznej małopłytkowości i anemii hemolitycznej. Stosowany w dawce 375 mg/m ² × 4 dawki, w odstępach tygodniowych, wykazuje korzystne działanie w cGvHD z zajęciem skóry, tkanki podskórnej i mięśni. Odsetek odpowiedzi sięga 40%. Dotychczasowe publikacje obejmują głównie analizy retrospektywne i opisy przypadków.
	Talidomid	DI	Lek o działaniu immunomodulującym, z którym wiązano nadzieje w profilaktyce i leczeniu GvHD. Badania II fazy przeprowadzone u chorych ze sterydooporną postacią GvHD ujawniły niski odsetek odpowiedzi na leczenie (20%) i znaczne działania uboczne obejmujące powikłania neurologiczne, neutropenię, nadmierną senność i zaparcia. Lek nie jest rekomendowany w leczeniu cGvHD.
	Azatiopryna	DI	Lek należący do analogów puryn, stosowany w wielu schorzeniach o podłożu immunologicznym. W badaniu randomizowanym wykazano, że u chorych z grupy umiarkowanego cGvHD, w połączeniu z prednizonem, znacznie zwiększa ryzyko powikłań infekcyjnych i śmiertelność. Obserwuje się też zwiększoną zapadalność na nowotwory u pacjentów po transplantacji, leczonych azatiopryną.
	Inne leki	CIII	Wiele leków stosowanych w leczeniu ostrego GvHD podawano u pojedynczych chorych z cGvHD. Rozpuszczalne receptory dla TNFα: Infliximab i Etanercept. Stwierdzono skuteczność leków w postaci jelitowej, szczególnie w ostrej GvHD. Opisy przypadków dotyczą zastosowania w cGvHD. Alemtuzumab (Campath) - przeciwciało monoklonalne antyCD52. Dowody na skuteczność leku, głównie w ostrym GvHD, opierają się na opisach przypadków. Daclizumab - przeciwciało monoklonalne przeciwko rozpuszczalnemu receptorowi dla IL-2. Stosowany przede wszystkim w ostrym GvHD.
Poziom dowodów			
Kategoria	Definicja		Rekomendacje
A	Silne dowody na skuteczność i istotną korzyść kliniczną		Silnie rekomendowane
B	Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale jedynie na ograniczoną korzyść kliniczną		Generalnie rekomendowane
C	Niewystarczające dowody skuteczności; lub skuteczność nie przewyższa potencjalnych niepożądanych konsekwencji (np. toksyczność leków lub interakcje) lub kosztów chemioprotekcyjnej lub (podobnych) działań alternatywnych		Opcjonalnie
D	Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na działanie niepożądane		Generalnie nie rekomendowane
E	Silne dowody przeciwko skuteczności lub działania niepożądanego		Jednoznacznie nie rekomendowane
Kategoria	Definicja		
I	Dowody z co najmniej jednego dobrze przeprowadzonego kontrolowanego randomizowanego badania klinicznego		
II	Dowody z co najmniej jednego dobrze przeprowadzonego badania klinicznego bez randomizacji; badania kohortowego lub kliniczno-kontrolnego (preferowane badania z więcej niż jednego ośrodka); liczne badania seryjne; lub dramatyczne (istotne) wyniki z badań niekontrolowanych		
III	Dowody opierające się na opiniach autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komitetów ekspertów		

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ESBMT – *European Society for Blood and Marrow Transplantation*; NHS England – *National Health Service England*; BSBMTCT – *British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy*; BCSH – *British Society for haematology*

Odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących postępowania w cGvHD.

We wszystkich odnalezionych wytycznych zaleca się włączenie rytuksymabu w ramach drugiej linii leczenia, przy czym:

- PTO 2020 – nie precyzuje postaci cGvHD (rytuksymab jest wymieniany obok następujących metod leczenia: mykofenolan mofetylu, sirolimus, imatynib, ruksolitynib, fotofereza pozaustrojowa)
- ESBMT 2020/2019 – podkreśla się, że nie ma standardowego leczenia drugiej linii; zastosowanie znajdują - inhibitory kalcyneuryny, pozaustrojowa fotofereza, ibrutinib (zatwierdzony przez FDA), inhibitory JAK, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, inhibitory mTOR (ssaczy cel rapamycyny), pentostatyna, inhibitory proteasomów, inhibitory kinazy tyrozynowej) TKI.
- NHS 2017 – cGvHD przebiegające z zajęciem skóry, jamy ustnej lub płuc; oporna cGvHD przebiegająca z zajęciem skóry lub układu mięśniowo-szkieletowego

- BSBMT/BCSH 2012 – rituksymab jest sugerowany jako druga linia leczenia w odpornej cGvHD przebiegającej z zajęciem skóry lub układu mięśniowo-szkieletowego, rituksymab może być rozważany jako trzecia linia leczenia w cGvHD przebiegającej z zajęciem innych narządów
- Raport polskiej grupy roboczej z 2007 roku – rituksymab wykazuje korzystne działanie w cGvHD z zajęciem skóry, tkanki podskórnej i mięśni.

Najbardziej aktualne wytyczne kliniczne, bazujące na przeglądzie systematycznym literatury (ESBMT 2019) jako terapie alternatywne, które można zastosować w drugiej linii leczenia w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, po niepowodzeniu leczenia innymi substancjami, wskazują: metotreksat, Il-2, ruxolitynib, bortezomib, hydroksychlorochinę, pentostatynę, imatynib.

Biorąc pod uwagę siłę rekomendacji oraz skuteczność (w oparciu o EMBT 2019) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologię alternatywną, rozumianą jako aktywne leczenie można zastosować pentostatynę. Zgodnie z danymi pochodzącymi ze strony URPL lek ten nie jest zarejestrowany w Polskim systemie opieki zdrowotnej.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc po uwagę, że zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Aktualny stan finansowania produktu MabThera

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) o dawce 100 mg (kod EAN: 05909990418817), który jest aktualnie refundowany w ramach m.in. programów lekowych leków biopodobnych (Blitzima i Riximyo), które są aktualnie refundowane w ramach programów lekowych: B.12 Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD - 10 C82, C83) (produkty lecznicze: MabThera, Blitzima, Riximyo), B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) (produkt leczniczy MabThera) oraz B.75 Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M 31.8) (produkty lecznicze: MabThera, Blitzima, Riximyo).

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

W załączniku do Zlecenia MZ podano, że koszt netto 1 miesięcznej terapii wnioskowaną technologią lekową wyniesie: [REDACTED]

Wnioskowane wskazanie jest dla produktu MabThera wskazaniem niezarejestrowanym, w związku z tym trudno ocenić zgodność analizowanego dawkowania z zapisami ChPL.

Tabela 13 Ceny i koszty produktu leczniczego MabThera

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 1-miesięcznej terapii [PLN]
MabThera (rytuksymab)		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	[REDACTED]	[REDACTED]
według obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020	100 mg/10 ml (opak.: 2 fio ki po 10 ml): 2 566,24 ^B	35 927,36 (brutto) ^B
Blitzima (rytuksymab)		
według obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020	100 mg/10 ml (opak.: 2 fio ki po 10 ml): 1208,98 ^B	16 925,72 (brutto) ^B
Riximyo (rytuksymab)		
według obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020	100 mg/10 ml (opak.: 2 fio ki po 10 ml): 1087,51 ^B	15 225,14 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

* obliczenia własne

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 1 miesięcznej terapii rytuksymabu przy zakładanym dawkowaniu według zlecenia wynosi: [REDACTED]. Przy uwzględnieniu ceny z obwieszczenia MZ koszt ten wyniesie 35 927,36 zł brutto, w związku z czym koszt wnioskowanej terapii [REDACTED] wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Koszty brutto miesięcznej terapii przy zastosowaniu leków generycznych Blitzima² oraz Riximyo³, zawierających taką samą dawkę rytuksymabu co interwencja wnioskowana, według obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r. wynoszą odpowiednio 16 925,72 PLN oraz 15 225,14 PLN. Koszt jednomiesięcznej terapii lekami generycznymi

² Blitzima 100 mg, EAN: 05996537003155 wynosi 1208,98 PLN

³ Riximyo 100 mg, EAN: 07613421032975 wynosi 1087,51 PLN

jest odpowiednio [REDAKTOWANE] w przypadku Blitzima, [REDAKTOWANE] w przypadku Riximyo niż koszt terapii produktu MabThera podany we wniosku RDTL.

Należy również podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczącej rzeczywistej ceny leków (w tym RSS).

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

W ramach niniejszego opracowania przedstawiono obliczenia dla wariantu ceny leku MabThera oszacowanej na podstawie aktualnie obowiązującego Obwieszczenia MZ z dn. 24.08.2020 roku oraz średniej ceny wskazanej w zleceniu. Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano następujące dane:

- Dane NFZ dotyczące produktu rozliczeniowego 5.52.01.0001006 *Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)*⁴
- Oszacowania eksperta klinicznego: *około 10% przypadków, liczba pacjentów należy szacować na około 50-70 rocznie*⁵
- Dane epidemiologiczne *NHS England 2017: 5-6% pacjentów którzy potrzebują drugiej linii terapii*⁶ oraz dane z bazy NFZ 2019 r dotyczące liczby przeszczepów allogenicznych⁷.

W wyniku oszacowań na podstawie powyższych źródeł populacja docelowa może wynieść od około 32 pacjentów do 122 przypadków. Poszczególne oszacowania zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikającej ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

Tabela 14 Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt 1 miesięcznej terapii w populacji docelowej [PLN] na 122 pacjentów (dane NFZ)	Koszt 1 miesięcznej terapii w populacji docelowej [PLN] na 60 pacjentów (ekspert)	Koszt 1 miesięcznej terapii w populacji docelowej [PLN] na 32 pacjentów (dane NFZ*epidemiologia 5-6%)
MabThera (rytuksymab)			
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████	██████████
wg obwieszczenia MZ 24.08.2020	4 383 137,92	2 155 641,60	1 149 676
Blitzima (rytuksymab)			
wg obwieszczenia MZ 24.08.2020	2 064 937,84	1 015 543,20	541 623,04
Riximyo (rytuksymab)			
wg obwieszczenia MZ 24.08.2020	1 857 467,08	913 508,40	487 204,48

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u ██████████. Według danych z obwieszczenia ██████████.

⁴ 122 pacjentów

⁵ Według ██████████ Roczna liczba transplantacji allogenicznych w Polsce wynosi około 700, należy więc założyć że ciężka przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi nieodpowiadająca na standardowe leczenie obecna jest w około 10% przypadków, czyli liczbę pacjentów należy szacować na około 50-70 rocznie; do obliczeń przyjęto średnią 60 przypadków.

⁶ 5-6% w przypadków rozległej cGvHD, którzy będą wymagać drugiej lub kolejnych linii leczenia⁶; do obliczeń przyjęto 6%

⁷ 153 pacjentów, u których wykonano przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA, rozliczone w ramach JGP S22 oraz 375 pacjentów, u których wykonano przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego, rozliczone w ramach JGP S23 = łącznie 528

MZ koszty te wyniosą: 122, 60 oraz 32 pacjentów przez 1 miesięczny okres terapii wyniesie odpowiednio: 4 383 137,92 PLN brutto, 2 155 641,60 PLN brutto oraz 1 149 676 PLN brutto.

Koszty brutto miesięcznej terapii przy zastosowaniu leków generycznych Blitzima oraz Riximyo, zawierających taką samą dawkę rytuksymabu co interwencja wnioskowana, według obwieszczenia MZ z dnia 24.08.2020 r. przedstawiono w tabeli powyżej. Koszt jednomiesięcznej terapii lekiem Blitzima jest odpowiednio o [REDAKTOWANO] w wariacie maksymalnym (122) pacjentów, oraz o około [REDAKTOWANO] w wariacie minimalnym (32 pacjentów). W przypadku leku Riximyo, koszt jednomiesięcznej terapii pacjentów w wariacie maksymalnym jest o około [REDAKTOWANO], natomiast w wariacie minimalnym o około [REDAKTOWANO] terapii wnioskowanej.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Clavert 2013	Clavert A., Chevallier P., Guillaume T., et al. Safety and efficacy of rituximab in steroid-refractory chronic GvHD. <i>Bone Marrow Transplantation</i> (2013) 48, 734–736.
George 2012	George L. George B. Gottlieb D. et al. Lack of efficacy of rituximab in refractory sclerodermatous chronic GvHD. <i>Bone Marrow Transplantation</i> (2012) 47, 737–738.
Kharfan-Dabaja 2009	Kharfan-Dabaja M.A., Mhaskar A.R., Djulbegovic B. Setting of Steroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 15: 1005-1013 (2009) _ 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation.
Kim 2010	Kim S.J., Lee J.W., Jung C.W., et al. Weekly rituximab followed by monthly rituximab treatment for steroid refractory chronic graft-versus-host-disease: result from a prospective, multicentre phase II study. <i>Hematologica</i> (2010) 95 (11), 1935-1942.
Klobuch 2019	Klobuch S., Weber D., Holler B., et al. Long-term follow-up of rituximab in treatment of chronic graft-versus-host disease – single centre experience. <i>Annals of Hematology</i> (2019) 98:2399–2405.
Mclver 2010	Mclver Z., Stephens N., Grim A., et al. Rituximab administration within 6 months of T cell-depleted allogeneic SCT is associated with prolonged life-threatening cytopenias. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> . 2010 November ; 16(11): 1549–1556.
Teshima 2009	Teshima T., Nagafuji K., Henzan H., et al. Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host-disease. <i>Int J Hematol</i> (2009) 90: 253-260.
Van Dorp 2011	Van Dorp S., Resemann H., te Boome L., et al. The immunological phenotype of rituximab-sensitive chronic graft-versus-host-disease: a phase II study. <i>Hematologica</i> (2011) 96 (9): 1380-1384.

Rekomendacje kliniczne

BSBMTCT/ BCSH 2012	Digan F.L., Amrolia P., Clark A., Cornish J., et al. On behalf of the Hemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology and the British Society for Blood and Marrow Transplantation. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host-disease. <i>British Journal of Haematology</i> , 2012, 158, 46–61.
ESBMT 2019	European Society for Blood and Marrow Transplantation. The EBMT Handbook. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5 (dostęp w dniu: 15.09.2020 r.)
ESBMT 2020	Penack O., Marchetti M., Ruutu T., et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. <i>Lancet hematology</i> (2020), 7: e157-e167.
NHS England 2017	NHS. Clinical Commissioning Policy: Treatments for Graft versus Host Disease (GvHD) Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation. Źródło: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/GvHD-heamatopoietic-stem-cell.pdf (dostęp w dniu 9.09.2020 r.)
PTOK 2020	Giebel S. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. http://onkologia.zalecenia.med.pl/ (dostęp w dniu 15.09.2020 r.).
Raport grupy roboczej 2007	Gil L. Styczyński J. Wojnar J. et al. Leczenie immunosupresyjne w przewlekłej chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi. Standardy postępowania: Raport grupy roboczej, warsztaty transplantologiczne, Warszawa 2006. <i>Acta Haematologica Polonica</i> 2007, 38, Nr 2, str. 249–260.

Pozostałe publikacje

AOTMiT 2020	AOTMiT. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach RDTL: Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: Ostra białaczka szpikowa (ICD-10: C92.0) z rozwinięciem choroby GVHD . Nr. OT.422.48.2020. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6726-100-2020-zlc (dostęp w dniu 1.09.2020 r.)
ASH 2014	The American Society of Hematology. Current issues in chronic graft-versus-host disease. <i>Blood</i> (2014) 124 (3): 374–384. Źródło: https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-514752 (dostęp w dniu 4.09.2020 r.)
Drugs.com	Informacja pochodząca ze strony internetowej: https://www.drugs.com/price-guide/nipent , (dostęp w dniu 14.09.2020)

- FDA 2017 Informacja na stronie FDA: FDA approves treatment for chronic graft versus host disease; 2.08.2017; źródło: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-chronic-graft-versus-host-disease> (dostęp w dniu 1.09.2020 r.)
- Giebel 2013 Giebel S. Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Źródło: onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_15_Transplantacja_20130301.pdf (dostęp w dniu: 14.09.2020 r.)
- Jacobsohn 2007 Jacobsohn, D.A., Vogelsang, G.B. Acute graft versus host disease. Orphanet J Rare Dis 2, 35 (2007). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-35> (dostęp w dniu 9.09.2020 r.)
- Pfizer.com Informacja pochodząca ze strony podmiotu odpowiedzialnego: <https://www.pfizer.com/products/product-detail/nipent> , (dostęp w dniu 14.09.2020 r.)

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 9.09.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search: (rituximab[MeSH Terms]) AND (chronic graft versus host disease[MeSH Terms])	94