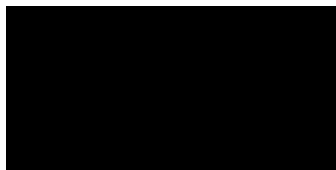




**JAKAVI® (RUKSOLITYNIB) W LECZENIU PACJENTÓW  
W WIEKU 12 LAT I STARSZYCH Z OSTRĄ CHOROBA  
PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI  
LUB PRZEWLEKŁĄ CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO  
GOSPODARZOWI**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, maj-czerwiec 2022 (uzupełnienie: luty 2023)

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<b>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345792		
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
<b>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Novartis Poland Sp. z o.o. ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa, Polska		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
DEFINICJE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU .....	5
STRESZCZENIE .....	6
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA .....	14
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI .....	15
2.3. OBJAWY I PRZEBIEG CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI, DIAGNOSTYKA, ROKOWANIE I JAKOŚĆ ŻYCIA .....	18
2.4. EPIDEMIOLOGIA CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI I OBCIĄŻENIE CHOROBA.....	28
2.5. METODY LECZENIA CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI .....	32
2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ).....	39
2.7. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI.....	50
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	51
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	54
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	55
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	59
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI .....	61
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI .....	61
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	62
7. BIBLIOGRAFIA .....	66
8. SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....	72
9. ANEKS .....	73
9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Jakavi®.....	73
9.2. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH STANOWIĄCYCH KOMPARATORY DLA RUKSOLITYNIBU .....	79
9.3. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT .....	104

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>aGvHD</b>	ang. <i>Acute graft versus host disease</i> ; Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
<b>alloHSTC</b>	ang. <i>Allogenic hematopoietic stem cells transplantation</i> ; Allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BAT</b>	ang. <i>Best available therapy</i> ; Najlepsza dostępna terapia
<b>bd.</b>	Brak danych
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>cGvHD</b>	ang. <i>Chronic graft versus host disease</i> ; Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CIBMTR</b>	ang. <i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i>
<b>CNI</b>	Inhibitory kalcyneuryny
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
<b>G-Ba</b>	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy, kortykosteroidy, steroidy
<b>GvHD</b>	ang. <i>Graft versus host disease</i> ; Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>HLA</b>	ang. <i>Human leukocyte antigen</i> ; Ludzki antygen leukocytarny
<b>HRQoL</b>	ang. <i>Health related quality of life</i> ; Jakość życia zależna od zdrowia
<b>HSTC</b>	ang. <i>Hematopoietic stem cells transplantation</i> ; Przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
<b>ICD-10</b>	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
<b>Interwencja wnioskowana</b>	Substancja czynna/produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
<b>JAK</b>	Kinazy Janusowe
<b>MHC</b>	ang. <i>Major histocompatibility complex</i> ; Główny kompleks układu zgodności tkankowej
<b>mTOR</b>	ang. <i>Mammalian target of rapamycin</i> ; Ssaczy cel dla rapamycyny
<b>MTX</b>	Metotreksat
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
NHS	ang. <i>National Health Service</i> ; Narodowa Służba Zdrowia
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i>
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Przeżycie całkowite
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
RK	Rada Konsultacyjna
RP	Rada Przejrzystości
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SD	ang. <i>Standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>Technologia wnioskowana</b>	Substancja czynna/produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## DEFINICJE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 [10]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Program lekowy</b>	Program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu ustawy.

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do ruksolitynibu (produkt leczniczy Jakavi<sup>®</sup>, 5, 10, 15 i 20 mg, tabletki) stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD) lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami (GKS) lub innymi rodzajami leczenia układowego.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Jakavi<sup>®</sup> (ruksolitynib, tabletki) w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie ruksolitynibem pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)” [2].

### Schemat PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO obejmuje:

**(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią pacjenci w wieku 12 lat i starsi, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami (zgodnie z kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego programu lekowego [2]);

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie ruksolitynibu (produkt leczniczy Jakavi<sup>®</sup>, tabletki) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [1];

**(C) komparatory** (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które obejmują podawanie najlepszej dostępnej terapii (ang. *Best available therapy*; BAT):

- w subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD (aGvHD): globuliny antytymocytarnej, fotoferezy pozaustrojowej, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, sirolimusu, ewerolimusu, etanerceptu lub infliksymabu;
- w subpopulacji pacjentów z przewlekłą GvHD (cGvHD): fotoferezy pozaustrojowej, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, sirolimusu, ewerolimusu, imatynibu, ibrutynibu lub rytuksymabu;

**(O) wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu:

- **skuteczności klinicznej** - odpowiedź na leczenie (np. całkowita, bardzo dobra częściowa odpowiedź, częściowa odpowiedź, stabilizacja choroby, brak odpowiedzi), czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do niepowodzenia leczenia (FFS), czas do nawrotu lub progresji choroby podstawowej (będącej przyczyną wykonania przeszczepu), przeżycie całkowite (w tym czas do zgonu z jakichkolwiek przyczyn oraz czas do zgonu z przyczyn innych niż progresja choroby podstawowej, będącej przyczyną wykonania przeszczepu), zmiana nasilenia objawów choroby w obrębie poszczególnych narządów/organów, przejście aGvHD w postać przewlekłą GvHD (dotyczy badań dedykowanych aGvHD), redukcję dawki stosowanych jednocześnie leków immunosupresyjnych (głównie GKS), konieczność zastosowania dodatkowych terapii ogólnoustrojowych z powodu choroby, ocena zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*, HRQoL);
- profilu bezpieczeństwa - rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), w tym związanych z zastosowanym leczeniem, poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych oraz wystąpienia zgonu.

## WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLÓGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

### PROBLEM ZDROWOTNY

Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*; GvHD) jest ciężkim powikłaniem immunologicznym po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (ang. *allogenic hematopoietic stem cells transplantation*; alloHSCT). Limfocyty dawcy napotykając obce antygeny inicjują ciąg mechanizmów molekularnych, w których pośredniczą cytokiny, chemokiny i inne

mediatory cytotoxyczności komórkowej. GvHD pojawia się w momencie osłabienia odporności biorcy po przeszczepie, przy towarzyszącej niezgodności histologicznej i zachowanej funkcji odpornościowej komórek przeszczepu. Do klinicznych objawów GvHD zalicza się uszkodzenia skóry, błony śluzowej przewodu pokarmowego, wątroby i innych narządów [3].

W zależności od czasu po przeszczepie, w jakim ujawniły się objawy choroby wyróżnia się klasycznie:

- **ostrą GvHD** (ang. *acute graft versus host disease*; aGvHD) – ujawniającą się w ciągu 100 dni po alloHSCT, w której przebiegu występują objawy skórne, takie jak rumień, rumień grudkowo-plamkowy, pęcherze lub złuszczenie skóry oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego – biegunka, ból, niedrożność jelit lub żółtaczka;
- **przewlekłą GvHD** (ang. *chronic graft versus host disease*; cGvHD) - ujawniającą się po 100 dniach od alloHSCT; schorzenie to może być kontynuacją aGvHD lub progresją nieprawidłowej odnowy limfocytów wykształconych z komórek macierzystych w organizmie biorcy i w tym przypadku objawy przypominają zaburzenia autoimmunologiczne. Do objawów cGvHD zalicza się zmiany skórne: twardzina skóry lub zmiany podobne do liszaja płaskiego, nieprawidłowa pigmentacja, zaburzenia przydatków, zmiany w obrębie błon śluzowych - zapalenie błony śluzowej, kserostomię a także suche zapalenie spojówek i twardówki. Oprócz nich występują również zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego: zespół złego wchłaniania czy cholestaza oraz objawy ze strony innych narządów: zarostowe zapalenie oskrzelików, zapalenie powięzi czy zapalenie stawów [3], [5].

Ostra GvHD może także ujawnić się po 100 dniach jako późna aGvHD, jak również może wystąpić zespół nakładania się, obejmujący cechy zarówno aGvHD, jak i cGvHD [3]. Zgodnie z najnowszymi kryteriami opracowanymi przez *National Institutes of Health* (NIH) [5], na podstawie objawów klinicznych wyróżnia się:

- ostrą, klasyczną GvHD, ujawniającą się w ciągu 100 dni od przeszczepu, z klasycznymi objawami klinicznymi ostrego GvHD;
- przetrwałą, nawracającą lub późną ostrą GvHD, manifestującą się klinicznymi cechami klasycznej ostrej GvHD, ale po 100 dniach od przeszczepu;
- klasyczną przewlekłą GvHD, ujawniającą się po 100 dniach przeszczepu z klasycznymi klinicznymi cechami przewlekłej GvHD;
- zespół nakładania się, który może wystąpić w dowolnym momencie po przeszczepie z cechami zarówno ostrej, jak i przewlekłej GvHD [5].

### **GvHD jest poważnym schorzeniem, a cGvHD stanowi najczęstszą przyczynę umieralności niezwiązanej ze wznową choroby podstawowej u pacjentów po przeszczepie allogenicznym komórek macierzystych [16].**

Wśród pacjentów z aGvHD trzyletni wskaźnik przeżycia wyniósł 54% bazując na danych z CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) [38]. Odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu jest konsekwentnie identyfikowana jako predyktor przeżycia wśród pacjentów z aGvHD [22], [39]. Pacjenci reagujący na GKS mają lepsze wskaźniki przeżycia niż pacjenci oporni na GKS - w badaniu z 2011 r. przeżycie aktuarialne wyniosło 36% dla pacjentów reagujących na GKS i 17% dla pacjentów opornych na GKS z aGvHD po dwóch latach po przeszczepie [39]. Zajęcie narządów i ciężkość aGvHD są również silnymi predyktorami przeżycia w aGvHD - pacjenci z aGvHD stopnia III-IV mają 5-letni wskaźnik OS wynoszący tylko 8% [40].

Pacjenci z cGvHD mają również złe rokowania, z szacowanymi pięcioletnimi wskaźnikami śmiertelności w zakresie od 30% do 50% [58]. Istnieje kilka ważnych kwestii dotyczących oceny długoterminowych wyników przeżycia u pacjentów z cGvHD, ponieważ wydaje się, że pacjenci, u których rozwinie się cGvHD po alloSCT, mają przedłużone przeżycie w porównaniu z ogólną populacją alloSCT. Ta korzyść w zakresie przeżycia jest związana z poprawą efektu przeszczepu przeciwko guzowi u pacjentów z cGvHD, co z kolei zmniejsza ryzyko wystąpienia śmiertelności związanej z nawrotami [42]. Podobnie jak w przypadku aGvHD, ciężkość (nasilenie) choroby jest czynnikiem prognostycznym przeżycia, a ciężka postać cGvHD ma gorsze rokowanie niż łagodniejsza postać choroby [50]. Odpowiedź na terapię jest również ważnym predyktorem przeżycia u pacjentów z cGvHD, przy czym odpowiedź na niektóre terapie, takie jak fotofereza pozaustrojowa i imatynib, wiąże się z poprawą przeżycia [51], [52].

Choroba w negatywny sposób wpływa na większość obszarów życia pacjentów. Chorzy, u których po alloSCT wystąpi aGvHD lub cGvHD, doświadczają znacznie gorszej jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) niż ci, u których nie rozwinie się to schorzenie [48], [49], [53], [55]. Co więcej, pacjenci z chorobą oporną na GKS doświadczają większego upośledzenia jakości życia niż pacjenci z GvHD reagującą na GKS [36]. Chociaż dane są ograniczone, badania rzadko wykazywały wyraźną poprawę jakości życia przy obecnie stosowanych terapiach GvHD [33], [35].

**Dlatego konieczne jest, aby nowe opcje leczenia były w pierwszej kolejności ukierunkowane na poprawę jakości życia poprzez zmniejszenie objawów choroby i zapobieganie uszkodzeniom i niepełnosprawności o podłożu immunologicznym, przy jednoczesnej redukcji działań toksycznych związanych z samym leczeniem [56].**

#### **EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI**

Na całym świecie w 2012 roku wykonano około 32 000 zabiegów allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych, przy czym u około 19 000 (tj. 59%) z tych pacjentów rozwinęło aGvHD, cGvHD lub obie postaci choroby [53]. Zgodnie z danymi Poltransplantu (państwowa jednostka budżetowa zajmująca się między innymi koordynacją, pobieraniem, przechowywaniem i przeszczepianiem komórek, tkanek i narządów oraz edukacją w dziedzinie transplantologii,) w 2020 roku w Polsce wykonano [73]:

- 1024 autotransplantacje komórek krwiotwórczych;
- **634 przeszczepienia allogeniczne**, w tym 168 transplantacji od dawców rodzinnych, 386 transplantacji od dawców niespokrewnionych i 80 transplantacji haploidentycznych.

Szacunki dotyczące częstości występowania aGvHD w stopniu II-IV różnią się znacznie i wskazują, że **schorzenie to ujawnia się u od 26% do 59% biorców alloSCT** [14], [61], [62], [63].

Co ważne, częstość występowania aGvHD pozostaje stosunkowo wysoka, pomimo profilaktyki dwoma lub więcej lekami immunosupresyjnymi. **Ponadto, około 50% do 60% pacjentów z aGvHD nie reaguje na leczenie pierwszego rzutu (głównie GKS) [66], [67], [68], a podobny wskaźnik obserwuje się w przypadku obecnych terapii drugiej linii [65]. Z kolei wg danych National Institutes of Health (NIH), częstość występowania najcięższych kategorii aGvHD stopnia II-IV, wymagających drugiej lub kolejnych linii leczenia wynosi poniżej 10% [14].**

Częstość występowania cGvHD jest zróżnicowana w zależności od źródła, a powszechnie podawane szacunki wahają się od zaledwie 30% do nawet 70% biorców alloSCT [69], [70].

**Dane na temat zapadalności i chorobowości GvHD (w tym aGvHD i cGvHD) w Polsce są ograniczone.** W latach 2006-2007 zebrano dane dotyczące procedur transplantacji komórek krwiotwórczych koordynowanych i finansowanych przez Poltransplant w latach 2001-2007. Zbierane informacje dotyczyły między innymi częstości występowania choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Do połowy 2008 roku zgromadzono dane dotyczące 599 przeszczepień komórek krwiotwórczych szpiku i krwi obwodowej (alloSCT) od dawcy niespokrewnionego (pacjenci w wieku od 2 miesięcy do 57 lat). Do najczęstszych wskazań do przeszczepu należały białaczki, zespoły mielodysplastyczne czy anemia aplastyczna. Ogółem na 599 transplantacji, u 105 pacjentów wystąpiła GvHD (17,5%), spośród których u 65 osób (61,9%) była ona główną przyczyną zgonu. Zaobserwowano istotne podwyższenie ryzyka i skrócenie czasu przeżycia po przeszczepie u pacjentów, u których zdiagnozowano GvHD (bez względu na dopasowanie dawcy) [74].

**GvHD generuje także wysokie obciążenie finansowe, w postaci zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich kosztów medycznych.** Bezpośrednie koszty GvHD obejmują wydatki związane z lekami, badaniami radiologicznymi i hospitalizacją, podczas gdy koszty pośrednie wynikają głównie z utraconych zarobków w wyniku utraty zatrudnienia [76], [79], [80]. Chociaż szacowany roczny koszt GvHD różni się znacznie w zależności od badań/regionów, dowody konsekwentnie wskazują, że rozwój GvHD znacznie zwiększa koszt leczenia po alloSCT [80], [81], [82]. Ponadto brak odpowiedzi na terapię pierwszego rzutu jest przyczyną zwiększonych kosztów pacjentów z aGvHD, o czym świadczą znacznie dłuższe pobyty w szpitalu (144 dni vs. 95 dni; p



Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza problemu decyzyjnego.



= 0,004) oraz całkowite koszty hospitalizacji wśród pediatrycznych pacjentów z aGvHD opornych na GKS, w porównaniu z pacjentami z aGvHD wrażliwymi na GKS [85].

**Powyższe dane wskazują, że zapewnienie skutecznego i bezpiecznego leczenia GvHD stanowi wysoce niezaspokojoną potrzebę, nie tylko z perspektywy pacjenta, ale także z perspektywy płatnika publicznego, z uwagi na wysokie obciążenie społeczne i ekonomiczne chorobą.**

#### **METODY LECZENIA CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI**

Wszyscy pacjenci po przeszczepie komórek hematopoetycznych powinni przejść leczenie profilaktyczne, w celu zapobiegania GvHD. Protokoły leczenia różnią się w zależności od instytucji/ośrodków, ale najczęściej stosowane są kombinacje inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyny, takrolimusu) w skojarzeniu z metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu. Przy transplantacjach z przygotowaniem o zredukowanej intensywności stosuje się też inhibitor kalcyneuryny w skojarzeniu z sirolimusem, inhibitorem kinazy mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*), kontynuowane przez kilka miesięcy po przeszczepie. Przy transplantacjach haploidentycznych oraz od dawców niespokrewnionych z niezgodnością w zakresie HLA, immunosupresja może polegać na stosowaniu cyklofosfamidu w dniach 3. i 4. po allo-HSCT, a następnie inhibitora kalcyneuryny w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. Profilaktykę przeciwbakteryjną, przeciwwirusową i przeciwgrzybiczą zazwyczaj stosuje się po przeszczepie w celu zmniejszenia ryzyka infekcji [4], [5].

Terapia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi uzależniona jest od postaci tj. ostrej czy przewlekłej a także od stopnia nasilenia zmian [16]. Terapie miejscowe, w tym kortykosteroidy lub inhibitory kalcyneuryny (CNI), są zalecane u pacjentów z aGvHD I stopnia i łagodną cGvHD, u których choroba jest zlokalizowana na skórze [6], [7], [12], [15]. Leczenie ogólnoustrojowe kortykosteroidami jest standardowym leczeniem pierwszego rzutu w przypadku aGvHD stopnia II do IV (metylprednizolon 2 mg/kg/dobę lub prednizon 2,0-2,5 mg/kg/dobę) oraz cGvHD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (prednizon 1 mg/kg z dodatkiem lub bez CNI) [4], [6], [7], [15].

**Niemniej jednak, około 35–50% pacjentów aGvHD staje się opornymi na systemową steroidoterapię. U tych pacjentów śmiertelność jest wysoka (2-letni wskaźnik przeżycia poniżej 20%), a jakość życia niska [44], [45]. Jak podkreślają wytyczne, w leczeniu pacjentów z sterydooporną GvHD [7], [12], [15] można zastosować wiele różnych terapii, przy czym z uwagi na zróżnicowaną jakość badań, brak jest jednoznacznej przewagi jednej opcji nad innymi. Również wśród pacjentów z cGvHD, którzy zareagowali na leczenie GKS, odpowiedzi są trwałe u 20% do 40% pacjentów, a u pozostałych rozwija się oporność lub zależność od GKS. W przypadku pacjentów z cGvHD, którzy nie reagują na GKS lub nie jest możliwa redukcja ich dawki, rokowanie pozostaje złe, ze wskaźnikiem 5-letniego przeżycia od 50 do 70%, co wymaga dodania innych środków [44].** Dobór leków u pacjentów z aGvHD czy cGvHD po niepowodzeniu GKS, powinien być przeprowadzony indywidualnie a sposoby postępowania mogą się różnić pomiędzy poszczególnymi ośrodkami klinicznymi. Zidentyfikowane wytyczne nie preferują w tym zakresie żadnej z opcji [7].

W wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu aGvHD wymieniane są: alemtuzumab,  $\alpha$ 1-antytrypsyna, bazyliksymab, terapie komórkowe (np. komórki mezenchymalne i limfocyty T regulatorowe), daklizumab, fotofereza pozaustrojowa, przeszczep flory kałowej, inhibitory JAK (np. **ruksolitynib, który jest zatwierdzony przez FDA**), mykofenolan mofetylu, metotreksat, pentostatyna, królicza globulina anty-tymocytarna, sirolimus, azatiopryna, talidomid, infliksymab lub wedolizumab [7], [7], [14], [15]. Z kolei w przypadku cGvHD wytyczne wskazują na możliwość zastosowania: mykofenolanu mofetylu, sirolimusu, fotoferezy pozaustrojowej, inhibitorów kalcyneuryny, imatynibu, rytuksymabu, **ruksolitynibu**, ibrutynibu, pentostatyny, metotreksatu, azatiopryny, talidomidu, abataceptu, mezenchymalnych komórek macierzystych, etanerceptu [4], [6], [7], [8], [12], [14], [15].

Leczenie GvHD nadal stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny, **nieustannie poszukuje się leków o wysokiej skuteczności klinicznej i lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do już stosowanych terapii. Pomimo dostępności wielu potencjalnych leków, wciąż pozostaje niezaspokojona potrzeba wdrażania nowych, łatwych w**

**stosowaniu opcji, które zostały w pełni ocenione w randomizowanych badaniach klinicznych w populacji pacjentów z GvHD. Takie terapie powinny wydłużać przeżycie, indukować wysoki wskaźnik odpowiedzi na leczenie, potencjalnie zmniejszać stosowanie GKS, poprawiać jakość życia pacjenta i mieć dogodną formę podania.**

#### **INTERWENCJA WNIOSKOWANA**

**Ocenianą interwencją wnioskowaną stanowi podanie ruksolitynibu (produkt leczniczy Jakavi®, tabletki) [1].**

Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2, które są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoety i funkcjonowaniu układu immunologicznego. Szlaki sygnałowe JAK-STAT odgrywają rolę w regulacji rozwoju, proliferacji i aktywacji kilku typów komórek układu immunologicznego ważnych dla patogenezy GvHD. Ruksolitynib hamuje ścieżkę sygnałową JAK-STAT oraz proliferację komórek w komórkowych modelach złośliwych nowotworów krwi zależnych od cytokin, a także komórek Ba/F3 niezależnych od cytokin. Zalecana dawka początkowa ruksolitynibu w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi wynosi 10 mg w formie doustnej dwa razy na dobę. Dawkę można modyfikować w oparciu o skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku [1].

#### **EFEKTYWNOŚĆ RUKSOLITYNIBU W LECZENIU GvHD**

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu oceniono w dwóch badaniach randomizowanych: REACH 2 [31], przeprowadzonym w populacji pacjentów z ostrą GvHD, oporną na GKS, a także badaniu REACH 3 [30], przeprowadzonym wśród pacjentów z przewlekłą GvHD, oporną na GKS. W obu badaniach grupę kontrolną stanowiła najlepsza dostępna terapia (BAT) dobierana indywidualnie przez lekarza. **Należy podkreślić, że oba badania RCT dla ruksolitynibu były dużymi, dobrze zaprojektowanymi próbami klinicznymi, co jest szczególnie istotne, ponieważ w przypadku GvHD przeprowadzanie badań randomizowanych należy do rzadkości, a stosowanie zdecydowanej większości dostępnych terapii opiera się na wynikach badań bez randomizacji.**

W badaniach REACH 2 [31] i REACH 3 [30] stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z zarówno ostrą, jak i przewlekłą GvHD, wiąże się z wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu z BAT. **Wysoka skuteczność kliniczna analizowanej interwencji znajduje odzwierciedlenie w znacznej redukcji objawów choroby, wydłużeniu czasu wolnego od niepowodzenia terapii oraz zwiększeniu szansy na uzyskanie odpowiedzi na leczenie.** Profil bezpieczeństwa ruksolitynibu jest akceptowalny i dobrze poznany w toku wieloletnich badań, w tym w populacjach pacjentów z innymi chorobami związanymi z układem krwiotwórczym (mielofibroza, czerwieńca prawdziwa). **Na uwagę zasługuje również forma podania ruksolitynibu – postać tabletek do podawania doustnego,** w przeciwieństwie do niektórych terapii stosowanych w leczeniu aGvHD lub cGvHD (np. rytuksymabu i infliksymabu podawanych dożylnie [112], [115] czy fotoferezy pozaustrojowej [91]) nie wymaga udania się do placówki służby zdrowia i podania przez personel medyczny. **Efektywność ruksolitynibu została doceniona w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej** - w wytycznych NCCN [15] zaznaczono, że ruksolitynib może wywoływać wysoki odsetek odpowiedzi u pacjentów z przewlekłą GvHD oporną na sterydy. Również w wytycznych ESBMT [6], [7] wymieniono ruksolitynib jako opcję w leczeniu cGvHD, która stanowi jedną z nielicznych terapii dopuszczonych ówczesnie do obrotu przez FDA.

#### **KOMPARATORY DLA RUKSOLITYNIBU**

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, populację docelową, finansowanie ze środków publicznych oraz opcje terapeutyczne stosowane w praktyce w rozpatrywanych wskazaniach w Polsce, na podstawie danych od ekspertów, w leczeniu pacjentów z GvHD, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie GKS, za najodpowiedniejsze komparatory stosowane w ramach najlepszej dostępnej terapii (BAT) wybrano:

- **w subpopulacji z aGvHD - globulinę antytymocytarną, fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, etanercept i infliksymab;**
- **w subpopulacji z cGvHD - fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, imatynib, ibrutynib i rytuksymab.**

## **REKOMENDACJE FINANSOWE DLA RUKSOLITYNIBU AGENCJI HTA W POLSCE I NA ŚWIECIE**

Jak dotychczas (marzec 2022) zarówno polska Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), jak i większość światowych agencji oceny technologii medycznych (PBAC, CADTH, NICE, SMC, AWMSH, G-BA czy SBU), nie wydały opinii w sprawie finansowania ruksolitynibu w leczeniu GvHD. To prawdopodobnie wynika z faktu, że lek ten uzyskał dopuszczenie do obrotu w rozpatrywanym wskazaniu na terenie Unii Europejskiej w 2022 roku. Jedynie francuski HAS wydał pozytywną rekomendację odnoszącą się do stosowania ruksolitynibu w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego [102]. Z kolei kanadyjska agencja CADTH [94], [95] prowadzi aktualnie (czerwiec) ocenę zasadności finansowania ruksolitynibu w GvHD.

## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do ruksolitynibu (produkt leczniczy Jakavi<sup>®</sup>, 5, 10, 15 i 20 mg, tabletki) stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Jakavi<sup>®</sup> (ruksolitynib, tabletki) w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie ruksolitynibem pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)” [2].

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Jakavi<sup>®</sup>.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Jakavi<sup>®</sup>, ruksolitynib) z punktu widzenia farmakologicznego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych;
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu;
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących ruksolitynibu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

## 2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Oceniana technologia lekowa (ruksolitynib, produkt leczniczy Jakavi®), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jest wskazana do stosowania w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego [1].

Układowe (systemowe) stosowanie GKS stanowi podstawę pierwszej linii leczenia ostrej GvHD stopnia II-IV, jak i przewlekłej GvHD o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [7], [15], [44]. „Inne rodzaje leczenia układowego” odnoszą się do przewlekłej GvHD, w przypadku której GKS mogą być stosowane wraz z innymi rodzajami leczenia systemowego, głównie inhibitorami kalcyneuryny (CNI) [7], [15], [44]. Wnioskowane wskazanie dla filgotynibu, w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie ruksolitynibem pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)” [2], odpowiada zatem zarejestrowanemu wskazaniu dla wnioskowanej interwencji [1].

**Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia ruksolitynibem w ramach proponowanego programu lekowego [2].**

Proponowany program lekowy „Leczenie ruksolitynibem pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)”
<b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia ruksolitynibem</b>
<p>1) wiek <math>\geq 12</math> lat;</p> <p>2) rozpoznanie ostrej (stopień II-IV) choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, definiowaną jako jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) progresja choroby w zakresie jakiegokolwiek narządu w ciągu 5 dni od rozpoczęcia stosowania <math>\geq 2</math> mg/kg masy ciała prednizonu lub jego odpowiednika,</li> <li>b) brak odpowiedzi na kortykosteroidy w ciągu 7 dni,</li> <li>c) niecałkowita odpowiedź na leki immunosupresyjne, w tym kortykosteroidy, po 28 dniach stosowania;</li> </ul> <p>3) rozpoznanie przewlekłej (umiarkowanej lub ciężkiej) choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, definiowaną jako jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) progresja objawów w trakcie przyjmowania prednizonu w dawce <math>\geq 1</math> mg/kg mc lub odpowiednika przez 2 tygodnie;</li> <li>b) stabilizacja objawów w trakcie przyjmowania prednizonu w dawce <math>\geq 0,5</math> mg/kg mc lub odpowiednika przez miesiąc;</li> <li>c) nawrót objawów przy próbie odstawienia prednizonu lub odpowiednika;</li> </ul> <p>Kryteria kwalifikacji 1 i 2 lub 1 i 3 muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto, do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
<b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b>
Leczenie trwa do czasu utrzymywania się korzyści terapeutycznych lub wystąpienia nieakceptowalnych toksyczności.
<b>3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>1) ciąża lub laktacja,</li> <li>2) aktywna niekontrolowana infekcja.</li> </ul> <p>Inne przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania ruksolitynibu określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p>

Proponowany program lekowy „Leczenie ruksolitynibem pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)”	
<b>4. Kryteria wyłączenia z programu</b>	
1) nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii; 3) brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby; 4) ciąża i laktacja.	
<b>Dawkowanie ruksolitynibu</b>	
Ruksolitynib należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.	

## 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*; GvHD) jest ciężkim powikłaniem immunologicznym po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (ang. *allogenic hematopoietic stem cells transplantation*; alloHSCT). Limfocyty dawcy napotykać obce antygeny, inicjują ciąg mechanizmów molekularnych, w których pośredniczą cytokiny, chemokiny i inne mediatory cytotoksyczności komórkowej. GvHD pojawia się w momencie osłabienia odporności biorcy po przeszczepie, przy towarzyszącej niezgodności histologicznej i zachowanej funkcji odpornościowej komórek przeszczepu. Do klinicznych objawów GvHD zalicza się uszkodzenia skóry, błony śluzowej przewodu pokarmowego, wątroby i innych narządów [3].

W zależności od czasu po przeszczepie, w jakim ujawniły się objawy choroby, wyróżnia się klasycznie:

- **ostrą GvHD** (ang. *acute graft versus host disease*; aGvHD) – ujawniającą się w ciągu 100 dni po alloHSCT, w której przebiegu występują objawy skórne, takie jak rumień, rumień grudkowo-plamkowy, pęcherze lub złuszczenie skóry oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego – biegunka, ból, niedrożność jelit lub żółtaczka;
- **przewlekłą GvHD** (ang. *chronic graft versus host disease*; cGvHD) - ujawniającą się po 100 dniach od alloHSCT; schorzenie to może być kontynuacją aGvHD lub progresją nieprawidłowej odnowy limfocytów wykształconych z komórek macierzystych w organizmie biorcy i w tym przypadku objawy przypominają zaburzenia autoimmunologiczne. Do objawów cGvHD zalicza się zmiany skórne - twardzina skóry lub zmiany podobne do liszaja płaskiego, nieprawidłowa pigmentacja, zaburzenia przydatków; zmiany ze strony błon śluzowych - zapalenie błony śluzowej, kserostomia; suche zapalenie spojówek i twardówki. Oprócz nich występują również zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego - zespół złego wchłaniania, cholestaza oraz objawy ze strony innych narządów, takie jak zarostowe zapalenie oskrzelików, zapalenie powięzi czy zapalenie stawów [3], [5].

Ostra GvHD może także ujawnić się po 100 dniu jako późna aGvHD, jak również może wystąpić zespół nakładania się, obejmujący cechy zarówno aGvHD, jak i cGvHD [3]. Zgodnie z najnowszymi kryteriami

opracowanymi przez National Institutes of Health (NIH) [5], na podstawie objawów klinicznych wyróżnia się:

- ostrą, klasyczną GvHD, ujawniającą się w ciągu 100 dni od przeszczepu, w której występują klasyczne objawy klinicznie ostrego GvHD;
- przetrwałą, nawracającą lub późną ostrą GvHD, manifestującą się klinicznymi cechami klasycznej ostrej GvHD, ale po 100 dniach od przeszczepu;
- klasyczną przewlekłą GvHD, ujawniającą się po 100 dniach przeszczepu z klasycznymi klinicznymi cechami przewlekłej GvHD;
- zespół nakładania się, który może wystąpić w dowolnym momencie po przeszczepie z cechami zarówno ostrej, jak i przewlekłej GvHD [5].

Należy zaznaczyć, że GvHD jest poważnym schorzeniem, a cGvHD stanowi najczęstszą przyczynę umieralności niezwiązanej ze wznową choroby podstawowej u pacjentów po przeszczepie allogenicznym komórek macierzystych [16].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision*; ICD-10) klasyfikuje GvHD pod kodem ICD-10 T86.0 - odrzucenie przeszczepu szpiku kostnego; reakcja lub choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi [9].

Szacuje się, że aGvHD rozwija się pomimo rutynowo stosowanej profilaktyki u 30-50% biorców, a w stopniu ciężkim - u 10-20%. cGvHD rozwija się u 50-60% chorych, zwykle między 3. a 24. miesiącem po transplantacji [16].

## **2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI**

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi może wystąpić po:

- allogenicznym przeszczepieniu komórek hematopoetycznych tj. krwiotwórczych (alloHSCT, alloSCT) – najczęściej;
- przeszczepieniu narządów litych, które są bogate w komórki limfoidalne (np. wątroba);
- przetoczeniu nienapromieniowanej krwi [5].

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi jest wynikiem reakcji alogenicznych limfocytów T, podanych wraz z przeszczepem lub rozwijających się z niego, skierowanych przeciwko antygenom biorcy [3], [16].

Patofizjologię aGvHD można ogólnie podzielić na trzy fazy:

- 1) kondycjonowanie przeszczepu i zapalenie;



- 2) przygotowanie i różnicowanie limfocytów T dawcy;
- 3) fazę efektorową.

Schematy kondycjonowania przed przeszczepem naruszają integralność błony śluzowej przewodu pokarmowego, umożliwiając uwalnianie cząsteczek, które promują produkcję cytokin prozapalnych. Prowadzi to do aktywacji komórek prezentujących antygen gospodarza w jelitach i tkankach limfoidalnych, które aktywują limfocyty T - CD4 dawcy w przeszczepie i powodują ich proliferację i różnicowanie. W fazie efektorowej cytokiny zapalne pochodzące z makrofagów i limfocytów T pośredniczą w apoptozie w tkankach docelowych, zwłaszcza w jelicie. Uszkodzenie tkanki powoduje rekrutację innych komórek efektorowych, które dodatkowo zaostrzają uszkodzenie tkanki i powodują samonapędzający się cykl, co utrudnia kontrolę aGvHD po jej rozpoczęciu [3], [18], [19], [20].

Patofizjologia cGvHD jest gorzej poznana niż aGvHD. Pod względem klinicznym cGvHD najbardziej przypomina choroby układowe tkanki łącznej związane z produkcją autoprzeciwciał, ale dotąd nie znaleziono związku między obecnością znanych autoprzeciwciał a cGvHD. Podejrzewa się, że cGvHD jest następstwem złożonych zaburzeń układu odpornościowego, w którym biorą udział limfocyty T i B dawcy oraz inne komórki, w tym komórki biorcy. W szczególności chorzy z cGvHD mają zmniejszoną liczbę CD4+ komórek T regulatorowych (Treg) [3], [16].

GvHD może wystąpić jedynie po alloHSCT, choć po autologicznym HSCT opisywano objawy przypominające GvHD, co tłumaczy się pojawieniem limfocytów autoreaktywnych wobec własnych antygenów [3], [16].

Do czynników ryzyka rozwoju GvHD należą między innymi:

- 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 cytomegalowirusa (CMV; dawca lub biorca CMV-dodatni);
- w przypadku aGvHD - intensywność kondycjonowania, a w przypadku cGvHD - stan po splenektomii oraz wcześniejsze przebycie ostrej GvHD [16].

Podsumowanie czynników ryzyka wystąpienia GvHD ze strony dawcy i biorcy przeszczepu przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 2. Czynniki ryzyka wystąpienia GvHD ze strony dawcy i biorcy przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych [22].**

Dawca	Biorca
<ul style="list-style-type: none"><li>- rodzaj dawcy (niespokrewniony &gt; spokrewniony);<ul style="list-style-type: none"><li>- kobieta jako dawczyni dla mężczyzny;</li><li>- aloimmunizacja (porody, przetoczenia);</li></ul></li><li>- źródło krwiotwórczych komórek macierzystych (krew obwodowa &gt; szpik kostny &gt; krew pępowinowa);</li><li>- aloreaktywność komórek NK (ang. <i>natural killer</i>).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- wiek (starszy &gt; młodszy);</li><li>- rodzaj reżimu przygotowawczego (TBI [napromieniowanie całego ciała] mieloablacyjny &gt; reżim mieloablacyjny bez TBI &gt; reżimy niemieloablacyjne);</li><li>- profilaktyka choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi;<ul style="list-style-type: none"><li>- status cytomegalowirusa (CMV);</li><li>- środowisko mikrobiologiczne organizmu;</li><li>- predyspozycje genetyczne.</li></ul></li></ul>

## 2.3. OBJAWY I PRZEBIEG CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI, DIAGNOSTYKA, ROKOWANIE I JAKOŚĆ ŻYCIA

### 2.3.1. OBJAWY I PRZEBIEG NATURALNY CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI

#### Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD)

W przebiegu aGvHD obserwowane jest zajęcie trzech narządów: skóry, jelit i wątroby [16]. Pierwsze oznaki aGvHD pojawiają się zwykle w chwili początkowych objawów regeneracji układu białokrwinkowego, zazwyczaj nie wcześniej niż po 2 tygodniach od wykonania przeszczepu. Najczęściej występuje rumień na twarzy i częściach ciała narażonych na działanie promieni słonecznych. Zmiany skórne mogą nasilać się, prowadząc w skrajnych przypadkach do uszkodzeń podobnych do pęcherzy. Objawy jelitowe lub ze strony przewodu pokarmowego, mogą cechować się różnym stopniem nasilenia, w skrajnych przypadkach prowadząc nawet do silnych biegunek, podobnych do występujących we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego [13], [16].

W przebiegu aGvHD szczególnie obciążające są zmiany w wątrobie, które najczęściej poprzedzone są zmianami w obrębie skóry i jelit. Do charakterystycznych zmian histopatologicznych w wątrobie zalicza się uszkodzenie i degenerację przewodników żółciowych. Obserwowane są ponadto nacieki limfocytarne i cholestaza. Pod względem klinicznym wątrobowa postać aGvHD przejawia się znacznie zwiększoną (10-20x powyżej normy) aktywnością fosfatazy zasadowej a następnie zwiększeniem stężenia bilirubiny, z na ogół niewielkim powiększeniem wątroby. W postaciach GvHD z wielonarządowym uszkodzeniem obserwuje się ciężkie upośledzenie funkcji wątroby (Tabela 3) [13], [16].

#### Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD)

W przebiegu cGvHD objawy mogą dotyczyć każdego narządu. Najczęściej obserwowane jest zajęcie skóry, wątroby, oczu, jamy ustnej, stawów i przełyku, natomiast rzadziej płuc, dolnego odcinka przewodu pokarmowego, narządów płciowych u kobiet lub powięzi (Tabela 3) [13], [16]. W jamie ustnej przewlekła GvHD może objawiać się jako liszaj płaski z ryzykiem rozwoju raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, który różni się od klasycznej patologii i wydaje się być bardziej agresywny u pacjentów po przeszczepieniu komórek macierzystych [5].

**Tabela 3. Porównanie objawów ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [13].**

Organ	Objaw
<b>Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi</b>	
Skóra	Plamisto-grudkowa wysypka skórna
Górny odcinek przewodu pokarmowego	Nudności i/lub jadłowstręt + pozytywny wynik badania histologicznego
Dolny odcinek przewodu pokarmowego	Wodnista biegunka $\geq 500$ ml +/- silny ból brzucha +/- krwawa biegunka lub niedrożność jelit (po wykluczeniu etiologii zakaźnej)

Organ	Objaw
<b>Wątroba</b>	Hiperbilirubinemia cholestatyczna
<b>Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi</b>	
<b>Skóra</b>	Dyspigmentacja, łysienie, poikiloderma, wykwity przypominające liszaj płaski lub cechy sklerotyczne
<b>Paznokcie</b>	Dystrofia lub utrata paznokci
<b>Usta</b>	Kserostomia, owrzodzenia, ograniczenie otwierania ust spowodowane zgrubieniem
<b>Oczy</b>	Suche oczy, zespół suchego oka, bliznowaciejące zapalenie spojówek
<b>Mięśnie, powięzi, stawy</b>	Zapalenie powięzi, zapalenie mięśni lub sztywność stawów spowodowana przykurczami
<b>Żeńskie narządy rozrodcze</b>	Pogrubienie pochwy, owrzodzenia
<b>Układ pokarmowy</b>	Jadłowstręt, utrata masy ciała, zwężenie przełyku
<b>Wątroba</b>	Żółtaczką, wzrost poziomu transaminaz
<b>Płuca</b>	Restrykcyjne lub obturacyjne defekty w testach czynnościowych płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików, wysięk opłucnowy
<b>Nerki</b>	Zespół nerczykowy (rzadko)
<b>Serce</b>	Zapalenie osierdzia
<b>Szpicik kostny</b>	Małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia

### Powikłania

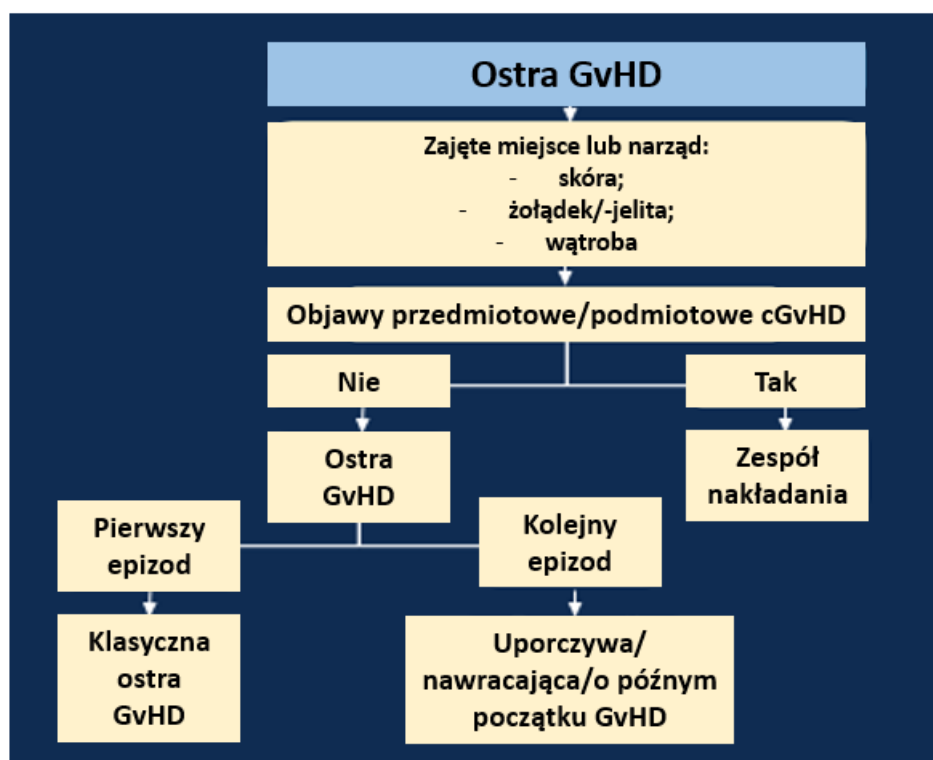
GvHD jest sama w sobie powikłaniem allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych, po którym zwykle mogą występować również inne powikłania, w tym zespół zarostowego zapalenia oskrzelików, śródmiąższowa choroba płuc, zarostowe zapalenie oskrzelików, zapalenie płuc i pleuroparenchymalna fibroelastoza. Inne powikłania obejmują zajęcie przewodu pokarmowego skutkujące zwłóknieniem, zaburzeniami motoryki i zespołem złego wchłaniania. Problemy z płucami mogą powodować rozstrzenie oskrzeli, a ponadto powszechnie występują infekcje, prowadzące nawet do zgonu. Powikłania dotyczące wątroby obejmują zapalenie śródbłonka, zniszczenie dróg żółciowych i okrzężnicy [5].

### **2.3.2. ROZPOZNANIE I MONITOROWANIE PRZEBIEGU CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI**

#### **Rozpoznanie**

Rozpoznanie ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD) stawiane jest na podstawie objawów klinicznych z potwierdzeniem w badaniu histologicznym zajętego narządu [16]. aGvHD jest powszechnie diagnozowana na podstawie kryteriów opracowanych przez *National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Project* [21]. Kryteria te dzielą chorobę na dwie grupy:

- „klasyczną” aGvHD, która występuje w ciągu 100 dni po przeszczepie lub infuzji limfocytów dawcy u pacjenta niespełniającego kryteriów cGvHD;
- „uporczywą”, „nawracającą” lub „o późnym początku” aGvHD, z których wszystkie mają cechy klasycznej aGvHD, ale występują >100 dni po przeszczepie lub infuzji limfocytów dawcy u pacjenta niespełniającego kryteriów cGvHD [21].



Rysunek 1. Rozpoznanie ostrej GvHD jako choroby klasycznej lub nawrotowej/przetrwałej/o późnym początku. cGvHD – przewlekła GvHD. Opracowane na podstawie danych z Jagasia i wsp. 2015 [21].

Tabela 4. Klasyfikacja ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [16].

Klasyfikacja ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi			
A. Stopniowanie narządowe			
Skóra	Układ pokarmowy	Wątroba	Stopień
Rumień (% powierzchni ciała)	Biegunka	Bilirubina (mg/dl)	
<25%	0,5-1,0 l	2,0-3,0	1
25-50%	1,0-1,5 l	3,1-6,0	2
>50%	<1,5 l	6,1-15,0	3
Pęcherze, złuszczenie	Stopień 3+ból i ewentualnie niedrożność	>15	4
B. Stopniowanie ogólne			
Skóra - stopnie	Układ pokarmowy - stopnie	Wątroba - stopnie	Stopień ogólny
1-2	-	-	I
1-3	1	1	II
2-3	2-3	2-3	III
2-4	2-4	2-4	IV

Należy zaznaczyć, że praktyka określania zaawansowania klinicznego aGvHD jest różna w poszczególnych ośrodkach transplantacyjnych, przy czym w ostatnich latach podejmowano próby wprowadzenia ujednoczenia w tym zakresie [24].

W przypadku przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD) rozpoznanie stawiane jest w przypadku stwierdzenia typowych objawów, zakwalifikowanych do następujących kategorii:

- patognomicznych – ich obecność pozwala na jednoznaczne rozpoznanie cGvHD bez potrzeby wykonywania jakichkolwiek badań pomocniczych;
- wskazujących – z wysokim prawdopodobieństwem przemawiających za obecnością cGvHD, jednakże same te objawy nie pozwalają na rozpoznanie cGvHD bez wykonania badań pomocniczych (np. badania histologicznego, obrazowego) lub bez obecności przynajmniej 1 patognomicznego objawu w innym narządzie;
- innych – mniej swoistych, mogących wskazywać na cGvHD, ale również na inne przyczyny;
- wspólnych – występujących zarówno w aGvHD, jak i cGvHD [16].

Aktualnie GvHD diagnozuje się na podstawie kryteriów opracowanych przez *National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Project* [21]. Kryteria te dzielą aGvHD na klasyczną, przetrwałą, nawrotową lub o późnym początku choroby, a cGvHD na chorobę klasyczną lub nakładającą się na podstawie obecności cech diagnostycznych i/lub charakterystycznych oraz wyników badań laboratoryjnych. Choroby są następnie klasyfikowane w zależności od nasilenia (0-4 lub I-IV dla aGvHD; łagodny-ciężki dla cGvHD) [21].

Grupa Robocza NIH zaleca, aby rozpoznanie cGvHD wymagało co najmniej jednego objawu diagnostycznego cGvHD lub co najmniej jednego objawu charakterystycznego oraz odpowiedniego wyniku biopsji, badań laboratoryjnych lub innych (np. badanie funkcji płuc, test Schirmera), oceny przez specjalistę (okulistę, ginekologa) lub obrazowania radiologicznego wykazującego cGvHD w tym samym lub innym narządzie, o ile nie zaznaczono inaczej. Podobnie jak w przypadku aGvHD, infekcje i inne przyczyny mogą utrudniać lub komplikować diagnostykę różnicową cGvHD i należy je wykluczyć. Diagnostyczne i charakterystyczne cechy cGvHD można znaleźć w skórze i przydatkach, ustach, oczach, narządach płciowych, przełyku, płucach i tkance łącznej. Biopsja lub inne badania są zawsze zalecane i często cenne w celu potwierdzenia obecności cGvHD, ale nie zawsze są wykonalne i nie są obowiązkowe, jeśli pacjent ma co najmniej jeden z objawów diagnostycznych cGvHD [21].

**Tabela 5. Objawy przedmiotowe i podmiotowe przewlekłej GvHD [21].**

Narząd lub miejsce	Objawy diagnostyczne (wystarczające do postawienia diagnozy cGvHD)	Objawy charakterystyczne* (występujące w cGvHD, ale same w sobie niewystarczające do ustalenia diagnozy)*	Inne niesklasyfikowane cechy**	Wspólne dla aGvHD i cGvHD***
<b>Skóra</b>	- poikiloderma; - cechy przypominające liszaj płaski; - cechy sklerotyczne;	- depigmentacja; - zmiany grudkowo-nabłonkowe	- upośledzenie pocenia się; - rybia łuska; - rogowacenie mieszkowe;	- rumień; - wysypka grudkowo-plamkowa; - świąd

Narząd lub miejsce	Objawy diagnostyczne (wystarczające do postawienia diagnozy cGvHD)	Objawy charakterystyczne* (występujące w cGvHD, ale same w sobie niewystarczające do ustalenia diagnozy)*	Inne niesklasyfikowane cechy**	Wspólne dla aGvHD i cGvHD***
	- cechy podobne do Morphei; - cechy przypominające liszaj twardzinowy		- hipopigmentacja; - przebarwienia	
<b>Paznokcie</b>	-	- dystrofia; - złobienia wzdłuż paznokcia; - rozszczepiające się lub łamiwe paznokcie; - onycholiza; - <i>pterygium unguis</i> ; - utrata paznokci (zwykle symetryczna, dotyczy większości paznokci)	-	-
<b>Skóra głowy i włosy na ciele</b>	-	- nowy początek bliznowacenia lub niebliznowaciejącego łysienia skóry głowy (po wyzdrowieniu po chemioradioterapii); - wypadanie włosów na ciele; - łuszczenie	- przerzedzone włosy na skórze głowy, zazwyczaj niejednolite, szorstkie lub matowe (niewyjaśnione przyczynami endokrynologicznymi lub innymi); - przedwczesne siwienie	-
<b>Usta</b>	- zmiany przypominające liszaj płaski	- kserostomia; - mukocela; - zanik błony śluzowej; - wrzody; - błony rzekome	-	- zapalenie dziąseł; - zapalenie błony śluzowej; - rumień; - ból
<b>Oczy</b>	-	- suchość oczu, uczucie zapiaszczenia oka lub bolesne oczy; - bliznowaciejące zapalenie spojówek; - suche zapalenie rogówki i spojówki; - zlewnie obszary keratopatii punktowej	- światłowstręt; - przebarwienia okołoooczdolowe; - zapalenie powiek (rumień powiek z obrzękiem)	-
<b>Narządy rozrodcze</b>	- cechy przypominające liszaj płaski; - cechy przypominające liszaj twardzinowy  U kobiet: - bliznowacenie pochwy lub aglutynacja łechtaczki/warg sromowych  U mężczyzn: - stulejka lub bliznowacenie lub zwężenie cewki moczowej	- nadżerki; - pęknięcia; - owrzodzenia	-	-
<b>Układ pokarmowy</b>	- pajęczyna przełykowa;		- zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki	- jadłowstręt; - nudności;

Narząd lub miejsce	Objawy diagnostyczne (wystarczające do postawienia diagnozy cGvHD)	Objawy charakterystyczne* (występujące w cGvHD, ale same w sobie niewystarczające do ustalenia diagnozy)*	Inne niesklasyfikowane cechy**	Wspólne dla aGvHD i cGvHD***
	- zwężenia w górnej lub środkowej części przełyku			- wymioty; - biegunka; - utrata masy ciała; - zahamowanie rozwoju (niemowlęta i dzieci)
<b>Wątroba</b>	-	-	-	- bilirubina całkowita, fosfataza alkaliczna > 2 × górna granica normy; - aminotransferaza alaninowa > 2× górna granica normy
<b>Płuca</b>	- zarostowe zapalenie oskrzelików, zdiagnozowane podczas biopsji płuc; - zespół zarostowego zapalenia oskrzelików (BOS)	- uwężnienie powietrza i rozstrzenie oskrzeli w tomografii komputerowej klatki piersiowej	- kryptoorganiczne zapalenie płuc (COP); - restrykcyjna choroba płuc†	-
<b>Mięśnie, powięzi, stawy</b>	- zapalenie powięzi; - sztywność stawów lub przykurcze wtórne do zapalenia powięzi lub stwardnienia	- zapalenie mięśni lub zapalenie wielomięśniowe	- obrzęk; - skurcze mięśni; - ból stawów lub zapalenie stawów	-
<b>Układ hematopoetyczny i immunologiczny</b>	-	-	- małopłytkowość; - eozynofilia; - limfopenia; - hipo- lub hipergammaglobulinemia; - autoprzeciwciała (AIHA, ITP); - fenomen Raynauda	-
<b>Inne</b>	-	-	- wysięk osierdziowy lub opłucnowy; - wodobrzusze; - neuropatia obwodowa; - zespół nerczycowy; - <i>Miastenia gravis</i> ; - zaburzenia przewodzenia w sercu lub kardiomiopatia	-

\* We wszystkich przypadkach należy wykluczyć infekcję, działanie leku, nowotwór lub inne przyczyny. \*\* Może być uznany za część przewlekłej GvHD, jeśli diagnoza zostanie potwierdzona. \*\*\* Często odnosi się do cech wspólnych zarówno dla ostrej, jak i przewlekłej GvHD.

Przy obliczaniu wyniku globalnego GvHD bierze się pod uwagę osiem narządów lub miejsc (skóra, usta, oczy, przewód pokarmowy, wątroba, płuca, stawy i powięź oraz narządy płciowe). Elementy zawarte w proponowanej globalnej punktacji obejmują zarówno liczbę zajętych narządów lub miejsc, jak i stopień ciężkości w każdym dotkniętym narządzie. Punktacja statusu sprawności nie jest włączona do globalnego systemu punktacji. Ogólne opisy łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego charakteru GvHD zostały wybrane w celu odzwierciedlenia stopnia wpływu na narząd i upośledzenia czynnościowego

spowodowanego cGvHD. Chociaż punktacja jest często stosowana w momencie początkowej diagnozy, okresowa ocena punktacji klinicznej w przebiegu przewlekłej GvHD może zrewidować oczekiwania prognostyczne i lepiej opisać aktualne nasilenie cGvHD [21].

Do oceny zaawansowania cGvHD stosowana jest 4-stopniowa skala nasilenia narządowego (0-3), stanowiącą podstawę klasyfikacji cGvHD, przedstawiona w poniższej tabeli [16].

**Tabela 6. Skala do oceny nasilenia narządowego przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [16], [21].**

Klasyfikacja cGvHD - nasilenie choroby	Opis
<b>Choroba łagodna</b>	Przebiega bez znaczącego pogorszenia funkcjonowania chorego, przejawia się zajęciem 1-2 narządów (z wyłączeniem płuc); maksymalne zaawansowanie narządowe stopnia 1
<b>Choroba umiarkowana</b>	Przejawia się znacznymi zaburzeniami funkcjonowania, ale bez inwalidztwa lub zajęciem >3 narządów z maksymalnym zaawansowaniem stopnia 1 lub jeden narząd z maksymalnym zaawansowaniem stopnia 2 (za wyjątkiem płuc) lub zaawansowanie choroby w płucach maksymalnie stopnia 1
<b>Choroba ciężka</b>	Ciężkie zaburzenia funkcjonowania (inwalidztwo) – zaawansowanie stopnia 3 w jakimkolwiek narządzie lub w płucach zaawansowanie stopnia 2 lub 3

**Kluczowe punkty:** W skórze: wyższy z dwóch punktów, które należy zastosować do obliczenia ogólnego nasilenia. W płucach: FEV1 jest używany zamiast wyniku klinicznego do obliczania ogólnego nasilenia. Jeśli cała nieprawidłowość w narządzie zostanie jednoznacznie wyjaśniona przez udokumentowaną przyczynę niezgodną z GvHD, narząd ten nie jest uwzględniany przy obliczaniu ogólnego nasilenia. Jeżeli nieprawidłowość w narządzie jest przypisana przyczynom wieloczynnikowym (GvHD plus inne przyczyny), oceniany narząd zostanie wykorzystany do obliczenia ogólnego nasilenia niezależnie od przyczyn przyczynowych (bez obniżenia oceny nasilenia narządu).

### **Rozpoznanie różnicowe:**

W diagnostyce różnicowej wątrobowej postaci aGvHD należy wziąć pod uwagę:

- zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, C lub cytomegalowirusem;
- zespół VOD (ang. *veno-occlusive disease*), przy czym możliwe jest jednoczesne występowanie wątrobowej postaci GvHD i VOD;
- inne uszkodzenia wątroby występujące z związku z immunosupresją i stosowanie innych leków – zapalenia wątroby spowodowane przez grzyby, bakterie, uszkodzenia polekowe;
- nowotwory [5], [22].

W diagnostyce różnicowej skórnej postaci GvHD należy wziąć pod uwagę:

- reakcje polekowe;
- wysypki wirusowe;
- popromienne zapalenie skóry [5].

W diagnostyce różnicowej żołądkowo-jelitowej postaci GvHD należy wziąć pod uwagę:

- w przypadku biegunki: przyczyny jatrogenne (wtórne po chemioterapii, immunosupresantach, antybiotykach lub magnezie), zakaźne (CMV, EBV, adenowirusy, rotawirusy, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium avium complex*, *Giardia*, *Cryptosporidium*), mikroangiopatię zakrzepową, zaburzenia wchłaniania soli żółciowych;



- w przypadku nudności i wymiotów, jadłowstrętu: przyczyny jatrogenne (wtórne po chemioterapii, immunosupresantach, radioterapii, antybiotykach, opioidach) [5].

### **Monitorowanie przebiegu choroby**

Wszyscy pacjenci po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych powinni być uważnie monitorowani pod kątem wystąpienia GvHD. W czasie leczenia należy wykonywać, w zależności od wskazań klinicznych, między innymi morfologię krwi czy próby wątrobowe [2].

Podstawowe pomiary „swoiste dla przewlekłego GvHD” to:

- a) ocena objawów przedmiotowych i podmiotowych przez lekarza i zgłaszanych przez pacjentów;
- b) skala Lee do oceny objawów przewlekłej GvHD;
- c) ogólne skale do oceny przeprowadzanej przez lekarza lub zgłaszane przez pacjentów [34].

Pomiary należy wykonywać w regularnych odstępach czasu, na przykład co trzy miesiące oraz za każdym razem, gdy rozpoczyna się nowe ogólnoustrojowe leczenie immunosupresyjne lub pacjent przerywa badane leczenie.

W przypadku diagnozy choroby i rozpoczęcia leczenia zaleca się ocenę odpowiedzi na leczenie. Aby ocenić odpowiedź na leczenie w GvHD, należy porównać objawy choroby w dwóch określonych punktach czasowych i ocenić, czy wielkość jakiegokolwiek zmiany kwalifikuje się jako poprawa lub pogorszenie [34]. Do interpretacji badań klinicznych proponuje się trzy ogólne kategorie odpowiedzi całkowitej: odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa i brak odpowiedzi (odpowiedź niezmieniona, odpowiedź mieszana, progresja). Odpowiedź całkowitą definiuje się jako ustąpienie wszystkich objawów w każdym narządzie lub miejscu, a odpowiedź częściową definiuje się jako poprawę w co najmniej jednym narządzie lub miejscu bez progresji w jakimkolwiek innym narządzie lub miejscu. Grupa Robocza NIH zaleca, aby przy ocenie ogólnej odpowiedzi uwzględnić skórę, jamę ustną, wątrobę, górny i dolny przewód pokarmowy, przełyk, płuca, oko oraz staw/powięź. Nie uwzględniono dróg rodnych i innych objawów ze względu na brak zatwierdzonych środków reagowania [34].

### **2.3.3. ROKOWANIE W CHOROBIE PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI**

Biorąc pod uwagę dużą zmienność przebiegu rokowanie w GvHD jest trudne do określenia.

Do czynników prognostycznych aGvHD należą:

- odpowiedź na leczenie I linii (GKS) - odsetek całkowitych odpowiedzi wynosi 25-40% u chorych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi w stopniu II-IV;
- stopień nasilenia objawów GvHD - odsetek uzyskanych odpowiedzi maleje wraz ze stopniem nasilenia;

- rodzaj i stopień zajęcia poszczególnych narządów [22].

Rozległe zajęcie skóry, biegunka, małopłytkowość, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych oraz zajęcie płuc lub wątroby są złymi czynnikami prognostycznymi ostrej lub przewlekłej GvHD. Również zajęcie oczu, dotyczące zwykle powierzchni oka, objawiające się suchym okiem lub suchym zapaleniem rogówki i spojówki, jest wskaźnikiem złego rokowania w GvHD [5].

Wystąpienie GvHD po przeszczepie zwiększa ryzyko zgonu i powoduje skrócenie czasu przeżycia, w porównaniu z pacjentami bez GvHD (bez względu na dopasowanie dawcy) [74]. Śmiertelność związana z GvHD jest wysoka: w dużej retrospektywnej analizie danych z rejestru *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (ESBMT) oszacowano, że trzyletnie przeżycie wynosiło 50,5% dla dorosłych pacjentów z GvHD [37].

Wśród pacjentów z aGvHD trzyletni wskaźnik przeżycia pacjentów wyniósł 54% w populacji pacjentów z CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) [38]. Odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu jest konsekwentnie identyfikowana jako predyktor przeżycia wśród pacjentów z aGvHD [22], [39]. Pacjenci reagujący na GKS mają lepsze przeżycie niż pacjenci oporni na GKS - w badaniu z 2011 r. przeżycie aktuarialne wyniosło 36% dla pacjentów reagujących na GKS i 17% dla pacjentów opornych na GKS z aGvHD po dwóch latach po przeszczepie [39]. Zajęcie narządów i ciężkość aGvHD są również silnymi predyktorami przeżycia w aGvHD - pacjenci z aGvHD stopnia III-IV mają 5-letni wskaźnik OS wynoszący tylko 8% [40].

Pacjenci z cGvHD mają również złe rokowania, z szacowanymi pięcioletnimi wskaźnikami śmiertelności w zakresie od 30% do 50% [58]. Istnieje jednak kilka ważnych kwestii dotyczących oceny długoterminowych wyników przeżycia u pacjentów z cGvHD, ponieważ wydaje się, że pacjenci, u których rozwinie się cGvHD po alloSCT, mają przedłużone przeżycie w porównaniu z ogólną populacją alloSCT. Ta korzyść w zakresie przeżycia jest związana z poprawą efektu przeszczepu przeciwko guzowi u pacjentów z cGvHD, co z kolei zmniejsza ryzyko wystąpienia śmiertelności związanej z nawrotami [42]. Pacjenci, u których rozwinie się cGvHD bez wcześniejszej aGvHD, mają przedłużone przeżycie całkowite w porównaniu z ogólną populacją po alloSCT [43]. Podobnie jak w przypadku aGvHD, ciężkość (nasilenie) choroby jest czynnikiem prognostycznym przeżycia, a ciężka postać cGvHD ma gorsze rokowanie niż łagodniejsze postaci choroby [50]. Odpowiedź na terapię jest również ważnym predyktorem przeżycia u pacjentów z cGvHD, przy czym odpowiedź na niektóre terapie, takie jak fotofereza pozaustrojowa i imatynib, wiążą się z poprawą przeżycia [51], [52].

#### **2.3.4. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI**

**Pacjenci, u których po alloSCT wystąpi aGvHD lub cGvHD, doświadczają znacznie gorszej jakości życia związanej ze zdrowiem (HR-QoL) niż ci, u których nie rozwinie się to schorzenie** [48], [49], [53], [55]. Wskutek objęcia procesem chorobowym wielu narządów, choroba uniemożliwia normalne funkcjonowanie i powoduje trwałą niezdolność do podjęcia pracy [75]. Pacjenci z GvHD wykazują gorsze samopoczucie fizyczne, emocjonalne i funkcjonalne oraz gorsze wyniki zdrowotne w kilku skalach dotyczących jakości życia, w tym w kwestionariuszach FACT (Funkcjonalnej Oceny Raka) i EQ-5D [48], [55]. Dostępne dane sugerują, że wyniki związane z jakością życia są znacznie gorsze wśród pacjentów z cGvHD niż w populacji bez GvHD, a w niektórych przypadkach, także w porównaniu z pacjentami z innymi chorobami, takimi jak rak, zapalenie stawów i cukrzyca [49], [54]. 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 [75]. Przebieg choroby powoduje, że stres psychiczny jest wyższy u pacjentów z cGvHD niż w grupie kontrolnej alloSCT i jest skorelowany z nasileniem choroby [36], [48], [53]. Prospektywne badanie pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej cGvHD wykazało, że odsetek klinicznie istotnych objawów lęku i depresji wynosił odpowiednio 32,1% i 30,2% [47]. **Co więcej, pacjenci z chorobą oporną na GKS doświadczają większego upośledzenia jakości życia niż pacjenci z GvHD reagującą na GKS** [36]. **Chociaż dane są ograniczone, badania rzadko wykazały wyraźną poprawę jakości życia przy obecnie stosowanych terapiach GvHD** [33], [35].

**Dlatego konieczne jest, aby nowe opcje leczenia były w pierwszej kolejności ukierunkowane na poprawę jakości życia poprzez zmniejszenie objawów choroby i zapobieganie uszkodzeniom i niepełnosprawności o podłożu immunologicznym, przy jednoczesnej redukcji działań toksycznych związanych z samym leczeniem** [56].

## **2.4. EPIDEMIOLOGIA CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI I OBCIĄŻENIE CHOROBA**

### **2.4.1. EPIDEMIOLOGIA OSTREJ I PRZEWLEKŁEJ CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI**

Na całym świecie w 2012 roku wykonano około 32 000 zabiegów allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych, przy czym u około 19 000 (tj. 59%) z tych pacjentów rozwinęło aGvHD, cGvHD lub obie postaci choroby [53]. Częstość występowania tych stanów zależy od wielu czynników, w tym wieku biorcy przeszczepu, otrzymanego schematu kondycjonowania, źródła przeszczepu komórek krwiotwórczych oraz stosowania profilaktyki GvHD [58]. Jednak ogólnie liczba przypadków GvHD znacznie wzrosła, ponieważ coraz większa liczba pacjentów przechodzi allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (alloSCT) [53], [59]. Wyniki rejestru *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) wskazują, że w 2019 r. wykonano łącznie 19 798 zabiegów alloSCT w placówkach EBMT w Europie, na Bliskim Wschodzie i w Afryce, co stanowi wzrost o 0,9% w porównaniu z 2018 r. [59]. Zwiększone wykorzystanie tej metody leczenia jest spowodowane ulepszeniem technik transplantacji, większą dostępnością źródeł komórek macierzystych i możliwym szerszym zastosowaniem terapeutycznym. Co więcej, zastosowanie alloSCT wzrosło zarówno u starszych pacjentów, jak i z zastosowaniem materiału pobranego od niespokrewnionych dawców, a oba te czynniki zwiększają ryzyko wystąpienia GvHD [22], [60] - w 2017 r. 31% biorców alloSCT w USA było w wieku  $\geq 60$  lat, w porównaniu z 0% pacjentów w 2000 r. [60].

W Polsce państwową jednostką budżetową zajmującą się między innymi koordynacją, pobieraniem, przechowywaniem i przeszczepianiem komórek, tkanek i narządów oraz edukacją w dziedzinie transplantologii jest Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne do Spraw Transplantacji „Poltransplant”. Jednostka ta prowadzi również rejestr osób oczekujących na przeszczep, dawców i biorców. Zgodnie z danymi Poltransplantu, w 2020 roku w Polsce wykonano [73]:

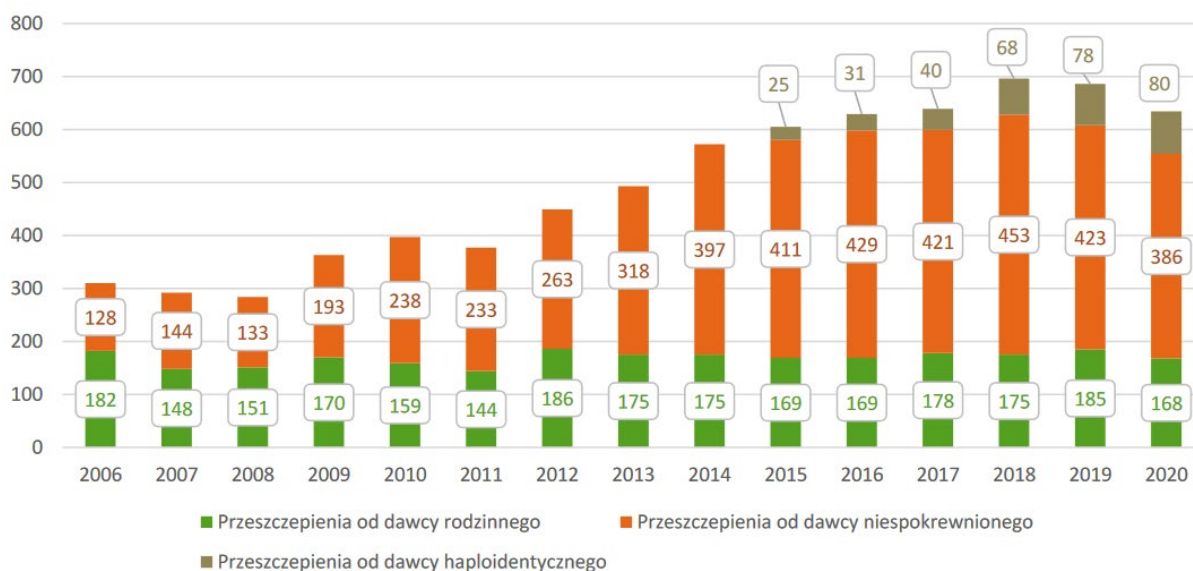
- 1024 autotransplantacje komórek krwiotwórczych;
- **634 przeszczepienia allogeniczne**, w tym 168 transplantacji od dawców rodzinnych, 386 transplantacji od dawców niespokrewnionych i 80 transplantacji haploidentycznych.

Spśród wszystkich 386 przeszczepień komórek krwiotwórczych od dawców niespokrewnionych, materiał przeszczepowy:

- do 243 z nich (63%) pochodził od dawców krajowych;
- do 143 przeszczepień (37%) pochodził od dawców z rejestrów zagranicznych.

Dane te są zbliżone do szacunków Eksperta ankietowanego w raporcie AOTMiT dla rytuksymabu, który oszacował, że roczna liczba transplantacji allogenicznych w Polsce wynosi około 700 [75].

Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na pandemię, liczba przeszczepień komórek krwiotwórczych od dawców niespokrewnionych była mniejsza o 9% w porównaniu z 2019 r., podobnie jak liczba przeszczepień od w pełni zgodnych dawców rodzinnych. Niemniej jednak na przestrzeni lat 2006-2018 widoczny jest trend (Rysunek 2), podobny do światowego, wskazujący na ogólne zwiększenie liczby przeszczepów allogenicznych komórek krwiotwórczych (hematopoetycznych) [73].



**Rysunek 2. Przeszczepienia allogeniczne komórek krwiotwórczych w latach 2006-2020 – dane z biuletynu Poltransplant [73].**

#### Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

Szacunki częstości występowania aGvHD w stopniu II-IV różnią się znacznie i wskazują, że **schorzenie to ujawnia się u 26%-59% biorców alloSCT** [14], [61], [62], [63]. Wszyscy dorośli i pediatryczni pacjenci z aGvHD stopnia III-IV — niezależnie od stosowania kortykosteroidów w pierwszej linii — mają wysokie ryzyko śmiertelności (<20% przeżycie wolne od zdarzeń po 5 latach) [64].

Co ważne, częstość występowania aGvHD pozostaje stosunkowo wysoka pomimo profilaktyki dwoma lub więcej lekami immunosupresyjnymi. **Ponadto, około 50%-60% pacjentów z aGvHD nie reaguje na leczenie pierwszego rzutu (głównie GKS) [66], [67], [68], a podobny wskaźnik obserwuje się w przypadku obecnych terapii drugiej linii [65]. Z kolei wg danych NIH częstość występowania najcięższych kategorii aGvHD stopnia III-IV, wymagających drugiej lub kolejnych linii leczenia, wynosi poniżej 10% [14].**

#### Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

Częstość występowania cGvHD jest zróżnicowana w zależności od źródła, a powszechnie podawane szacunki wahają się od zaledwie 30% biorców alloSCT do nawet 70% biorców [69], [70]. Istnieją dwa potencjalne kluczowe czynniki przyczyniające się do tej szerokiej rozbieżności: 1) różne okresy

obserwacji (i czas trwania); oraz 2) zmiany w kryteriach klasyfikacji cGvHD. Niedawne amerykańskie badanie pacjentów z alloSCT wykazało, że u 28% zdiagnozowano cGvHD po 12 miesiącach od przeszczepu, przy czym odsetek ten wzrastał do 38% po 24 miesiącach i do 42% po 36 miesiącach [70]. Co więcej, wyniki z rejestru CIBMTR wskazują, że częstość występowania cGvHD po alloSCT rośnie w czasie, przy znacznie wyższym odsetku cGvHD po zabiegach alloSCT wykonanych w latach 2004-2007 (37% po 1 roku) niż po zabiegach przeprowadzonych w latach 2000-2003 (31%;  $P < 0,001$ ) [72]. Ponadto, starsze badania mogą przeszacowywać rzeczywistą częstość występowania cGvHD, ponieważ badania walidacyjne kryteriów NIH (2005) u pacjentów z rozpoznaniem cGvHD (przy użyciu różnych kryteriów) sugerują, że wielu pacjentów zostałoby teraz przeklasyfikowanych jako mających aGvHD [71]. W niedawnej analizie danych w USA ( $N=5259$ ), przewidywana częstość występowania cGvHD w całym kraju wyniosła 14 017 pacjentów w 2016 r. [70]. Wśród włączonych pacjentów z cGvHD, 66% miało wcześniej rozpoznaną aGvHD, natomiast u 34% zdiagnozowano *de novo* cGvHD. Osiemdziesiąt trzy procent osób, u których rozwinęła się cGvHD, zostało zdiagnozowanych ponad 100 dni po alloSCT, a 71% zostało zdiagnozowanych ponad rok po zabiegu. Z kolei wg danych NIH, odsetek cGvHD u dorosłych biorców alloprzeszczepów waha się od 30% do 40% i od 5% do 6% w przypadku pacjentów z rozległą cGvHD, którzy będą wymagać drugiej lub kolejnych linii leczenia [14], [75].

**Dane na temat zapadalności i chorobowości GvHD (w tym aGvHD i cGvHD) w Polsce są ograniczone.** W latach 2006-2007 zebrano dane dotyczące procedur transplantacji komórek krwiotwórczych koordynowanych i finansowanych przez Poltransplant w latach 2001-2007. Zbierane informacje dotyczyły między innymi częstości występowania choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Do połowy 2008 roku zgromadzono dane dotyczące 599 przeszczepień komórek krwiotwórczych szpiku i krwi obwodowej (alloSCT) od dawcy niespokrewnionego (pacjenci w wieku od 2 miesięcy do 57 lat). Do najczęstszych wskazań do przeszczepu należały białaczki, zespoły mielodysplastyczne czy anemia aplastyczna. Ogółem na 599 transplantacji, u 105 pacjentów wystąpiła GvHD (17,5%), spośród których u 65 osób (61,9%) była ona główną przyczyną zgonu. Zaobserwowano istotne podwyższenie ryzyka i skrócenie czasu przeżycia po przeszczepie u pacjentów, u których zdiagnozowano GvHD (bez względu na dopasowanie dawcy) [74]. Niemniej nie podano danych na temat rodzaju GvHD (ostra vs przewlekła) czy też średniego okresu obserwacji pacjentów po przeszczepie.

**Tabela 7. Dane dotyczące transplantacji komórek krwiotwórczych w Polsce w latach 2001-2007 [74].**

	Pełna zgodność dawcy i biorcy, n/599 (%)	Niezgodność (alleliczna lub antygenowa) między dawcą a biorcą przeszczepu, n/599 (%)	Łącznie, n/599 (%)
<b>Liczba transplantacji</b>	379 (63,27%)	220 (36,73%)	<b>599 (100%)</b>
<b>Liczba zgonów</b>	139 (36,68%)	101 (45,91%)	<b>240 (40,0%)</b>
<b>Liczba przypadków GvHD</b>	57 (15,04%)	48 (21,82%)	<b>105 (17,5%)</b>
<b>Liczba przypadków gdzie GvHD było główną przyczyną zgonu</b>	32 (56,14%)	33 (68,75%)	<b>65 (10,9%)</b>

**Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia ruksolitynibem (Jakavi®) w ramach wnioskowanego wskazania zostanie przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet Płatnika (BIA).**

#### **2.4.2. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GODPODARZOWI**

Obciążenie GvHD, a w szczególności sterydooporną GvHD, jest dobrze opisane w literaturze. Pacjenci często doświadczają zajęcia wielu narządów i cierpią z powodu wyniszczających objawów, które wpływają na ich codzienne życie [3], [16], [20], [76]. W rezultacie, pacjenci z aGvHD i cGvHD często opuszczają pracę, a także zgłaszają znaczne upośledzenie codziennych czynności i ogólnej wydajności pracy. Chociaż nie ma opublikowanych raportów dotyczących pacjentów z aGvHD, amerykańskie badanie pacjentów z cGvHD wykazało 10-letnią utratę zarobków w wysokości 27,2 mld USD [76]. Pacjenci z GVHD mogą również potrzebować dodatkowego wsparcia ze strony członków rodziny lub przyjaciół, co prowadzi do znacznego obciążenia ich opiekunów [77], [78].

GvHD generuje także wysokie obciążenie finansowe, w postaci zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich kosztów medycznych. Bezpośrednie koszty GvHD obejmują wydatki związane z lekami, badaniami radiologicznymi i hospitalizacją, podczas gdy koszty pośrednie wynikają głównie z utraconych zarobków za sprawą utraty zatrudnienia [76], [79], [80]. Chociaż szacowany roczny koszt leczenia GvHD różni się znacznie w poszczególnych badaniach/regionach, dowody konsekwentnie wskazują, że rozwój GvHD znacznie zwiększa koszt leczenia po alloSCT [80], [81], [82]. Nasilenie/stopień ciężkości GvHD ma również wpływ na koszty. Wyniki dwóch badań retrospektywnych, przeprowadzonych we Francji i Szwecji, wykazały, że rozwój aGvHD lub cGvHD stopnia II-IV zwiększył koszty leczenia alloSCT o 20 000



EUR w porównaniu z grupą kontrolą alloSCT, podczas gdy rozwój aGvHD stopnia III/IV zwiększył koszty o 110 000 EUR [83], [84]. W badaniu przeprowadzonym w Szwecji [86] również oszacowano koszty bezpośrednie związane z korzystaniem ze specjalistycznej opieki zdrowotnej (przyjęcia do szpitala i wizyty ambulatoryjne), a także koszty pośrednie związane z utratą produktywności, związanej z absencją chorobową, u pacjentów, którzy przeszli allogeniczny HSCT w latach 2006–2015. Pacjenci z umiarkowaną i ciężką cGvHD spędzali więcej czasu w placówkach opieki zdrowotnej, co generowało wyższe koszty a także obserwowano u nich większą utratę produktywności, związaną z absencją chorobową, w porównaniu z pacjentami z łagodną cGvHD lub bez GvHD. Skumulowane łączne koszty w ciągu pierwszych 3 lat obserwacji wyniosły 14 887 599 EUR, 20 544 056 EUR i 47 811 835 EUR odpowiednio dla grupy pacjentów bez GvHD, z łagodną i umiarkowaną do ciężkiej postacią cGvHD.

Ponadto brak odpowiedzi na terapię pierwszego rzutu jest przyczyną zwiększonych kosztów w przypadku pacjentów z aGvHD, o czym świadczy znacznie dłuższy pobyt w szpitalu (144 dni vs. 95 dni;  $p=0,004$ ) oraz całkowite koszty hospitalizacji (522 818 USD vs. 338 215 USD;  $p=0,003$ ) wśród pediatrycznych pacjentów z aGvHD opornych na GKS, w porównaniu z pacjentami z aGvHD wrażliwymi na GKS [85].

**Powyższe dane wskazują, że zapewnienie skutecznego i bezpiecznego leczenia GvHD stanowi wysoce niezaspokojoną potrzebę, nie tylko z perspektywy pacjenta, ale także z perspektywy płatnika publicznego, z uwagi na wysokie obciążenie społeczne i ekonomiczne chorobą.**

## 2.5. METODY LECZENIA CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI

Wszyscy pacjenci po przeszczepie komórek hematopoetycznych powinni przejść leczenie profilaktyczne, w celu zapobiegania GvHD. Protokoły leczenia różnią się w zależności od instytucji/ośrodków, ale najczęściej stosowane są kombinacje inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyny, takrolimus) w skojarzeniu z metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu. Przy transplantacjach z przygotowaniem o zredukowanej intensywności, stosuje się też inhibitor kalcyneuryny w skojarzeniu z sirolimusem, inhibitorem kinazy mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*), kontynuowane przez kilka miesięcy po przeszczepie. Przy transplantacjach haploidentycznych oraz od dawców niespokrewnionych z niezgodnością w zakresie HLA, immunosupresja może polegać na stosowaniu cyklofosfamidu w dniach 3. i 4. po alloHSCT, a następnie inhibitora kalcyneuryny w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu. Profilaktykę przeciwbakteryjną, przeciwwirusową i przeciwgrzybiczą również stosuje się po przeszczepie w celu zmniejszenia ryzyka infekcji [4], [5].



Terapia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi uzależniona jest od postaci tj. ostrej czy przewlekłej a także od stopnia nasilenia zmian [16].

### **2.5.1. OPCJE TERAPEUTYCZNE W LECZENIU OSTREJ CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI**

Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi o nasileniu I stopnia nie wpływa znacząco na przeżycie, dlatego nie wymaga leczenia [16].

W wyższych stopniach nasilenia tj. II-IV, znaczące objawy kliniczne powodują skrócenia przeżycia pacjentów, stąd wymagają leczenia. Za najskuteczniejszą i standardową opcję w I linii leczenia w aGvHD, o stopniu nasilenia II-IV, uważane jest stosowanie ogólnoustrojowo GKS, np. metyloprednizolonu w dawce 2 mg/kg. U chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie metyloprednizolonem do dnia +14, zaleca się redukcję dawki GKS aż do ich całkowitego odstawienia (w ciągu około 3 miesięcy) po osiągnięciu dawki kumulacyjnej wynoszącej 2000 mg/m<sup>2</sup>. Nie istnieje standardowy sposób redukcji dawki GKS, przy czym zazwyczaj obniża się dawkę metyloprednizolonu o 10% co tydzień [16], [22], [44].

Nie wszyscy pacjenci uzyskują zadowalającą odpowiedź w wyniku leczenia GKS. Definicje oporności na GKS w aGvHD nie są jednolite, ale zróżnicowane w zależności od organizacji czy ośrodka klinicznego i najczęściej określane jako:

- (1) progresja w dowolnym narządzie w ciągu 3, 4 lub 5 dni od rozpoczęcia leczenia przy dawce GKS  $\geq 2$  mg/kg/dobę metyloprednizolonu lub ekwiwalentu lub
- (2) brak poprawy w ciągu 5 do 7 dni od rozpoczęcia leczenia lub
- (3) niepełna odpowiedź po ponad 28 dniach leczenia immunosupresyjnego, w tym sterydami.

W celu określenia kwalifikacji do prospektywnych badań klinicznych alternatywne definicje oporności na GKS w aGvHD mogą obejmować inne aspekty, takie jak: niepełna odpowiedź po 14 dniach leczenia lub zastosowanie dodatkowego środka immunosupresyjnego. Z kolei sterydozależność dla aGvHD definiuje się zazwyczaj jako niezdolność do zmniejszenia dawki prednizonu poniżej 2 mg/kg/dobę, po początkowym udanym leczeniu trwającym co najmniej 7 dni lub jako nawrót aktywności aGvHD podczas zmniejszania dawki sterydów [46].

W przypadku niepowodzenia terapii I linii, należy jak najszybciej rozpocząć kolejną linię leczenia, przy czym nie ma jednoznacznie określonego postępowania a dobór terapii prowadzony jest zazwyczaj indywidualnie i/lub w zależności od ośrodka klinicznego [44], [46]. Zastosowanie mają leki immunosupresyjne, takie jak:

- mykofenolan mofetylu;

- globulina antytymocytarna (ATG);
- przeciwciała anti-CD3;
- infliksymab;
- etanercept,
- alemtuzumab;
- metotreksat;
- cyklofosfamid;
- pentostatyna;
- inhibitory mTOR;
- wedolizumab;
- opcje niefarmakologiczne – fototerapia zewnątrzustrojowa, allogeniczne mezenchymalne komórki macierzyste, przeszczep flory kałowej (w postaciach jelitowych) [7], [16], [22].

Odsetek częściowych i całkowitych remisji po zastosowaniu leczenia drugiego rzutu wynosi 35-70%, lecz całkowite przeżycie jest niskie z powodu powikłań infekcyjnych i/lub nawrotu GvHD. Żadna z przedstawionych terapii nie ma przewagi nad inną [22].

### **2.5.2. OPCJE TERAPEUTYCZNE W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI**

Łagodna postać cGvHD nie wymaga najczęściej leczenia systemowego. W przypadku umiarkowanej lub ciężkiej postaci GvHD stosowane jest leczenie immunosupresyjne w postaci GKS - prednizonu w monoterapii lub w połączeniu z cyklosporyną. Leczenie GKS rozpoczyna się od większych dawek, które stopniowo obniża się do najmniejszych zapewniających kontrolę objawów choroby [16].

W przypadku oporności na leczenie GKS (w tym skojarzone) zaleca się zastosowanie kolejnych terapii. Przewlekła oporność lub oporność na GKS w cGvHD jest zwykle określana jako:

- (1) progresja GvHD podczas stosowania prednizonu w dawce  $\geq 1$  mg/kg/dobę przez 1 do 2 tygodni lub
- (2) stabilna GvHD przy dawce prednizonu  $\geq 0,5$  mg/kg/dobę (lub 1 mg/kg co drugi dzień) przez 1 do 2 miesięcy [46].

Szacuje się, że około 50%–60% pacjentów z cGvHD będzie wymagało leczenia drugiego rzutu w ciągu 2 lat, ale w chwili obecnej nie ma zgody co do optymalnego doboru leków do drugiej lub kolejnych linii terapii [56].

Najbardziej popularnymi metodami stosowanymi w drugiej linii leczenia cGvHD (łącznie z GKS) są: inhibitory kalcyneuryny, pozaustrojowa fotofereza, ibrutinib (zatwierdzony przez FDA), inhibitory JAK, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, inhibitory mTOR (tzw. ssaczego celu rapamycyny; ang. *mammalian target of rapamycin*), pentostatyna, inhibitory proteasomów, inhibitory kinazy tyrozynowej [7]. Spośród

możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych wymieniane są również: azatiopryna, abatacept, metotreksat, alemtuzumab, etanercept [7].

#### Leczenie wspomagające

Pacjenci z cGvHD, z uwagi na podatność na infekcje, wymagają profilaktycznego leczenia przeciwdrobnoustrojowego, stosowanego wraz z leczeniem immunosupresyjnym. W przypadku wystąpienia zakażenia wymagana jest dokładna diagnostyka i leczenie w warunkach szpitalnych [16].

### **2.5.3. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 roku [41] w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 roku, w Polsce spośród opcji wymienianych w wytycznych w leczeniu GvHD lub stanów po przeszczepie HSCT, znajdują się:

- *Budezonidum* – kortykosteroid (GSK); refundowany we wskazaniu *off-label* obejmującym postacię jelitową choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (lista A1), grupa limitowa 11.1, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy - budesonid – we wrzodziejącym i mikroskopowym zapaleniu jelita grubego; grupa limitowa: 11.0, Kortykosteroidy do stosowania doustnego o działaniu miejscowym na przewód pokarmowy – budesonid;
- *Posaconazolium* - lek przeciwgrzybiczy; refundowany we wskazaniu obejmującym zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych (lista A1); grupa limitowa: 112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego - pochodne triazolu – posaconazol;
- *Mycophenolas mofetil* (mykofenolan mofetylu) – lek immunosupresyjny, refundowany w stanach po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku (lista A1); grupa limitowa: 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – kwas mykofenolowy i jego pochodne;
- *Acidum mycophenolicum* – lek immunosupresyjny, refundowany we wskazaniu obejmującym stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku (lista A1); grupa limitowa: 134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – kwas mykofenolowy i jego pochodne;

- *Azathioprinum* – lek immunosupresyjny, refundowany we wskazaniu *off-label* obejmującym stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (lista A1); grupa limitowa: 140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – azatiopryna;
- *Benzathini phenoxymethylpenicillinum* – antybiotyk, refundowany *off-label* we wskazaniu obejmującym zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku (lista A1); grupa limitowa: 88.4, Penicylina do stosowania doustnego – penicylina fenoksymetylowa – płynne postacie farmaceutyczne;
- *Ciclosporinum* – lek immunosupresyjny, inhibitor kalcyneuryny; refundowany we wskazaniu *off-label* obejmującym stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (lista A1); grupa limitowa: 137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne; grupa limitowa: 138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne;
- Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, *Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum* (Szczepionka przeciw grypie, antygen powierzchniowy, inaktywowana) – szczepionki, refundowane we stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego) (lista A1); grupa limitowa: 247.0, Szczepionki przeciw grypie;
- *Everolimusum* – lek immunosupresyjny, refundowany we wskazaniu obejmującym stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku, stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek (lista A1); grupa limitowa: 135.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – ewerolimus;
- *Itraconazolom* – lek przeciwgrzybiczy, refundowany *off-label* we wskazaniu obejmującym zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka (lista A1); grupa limitowa: 110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu – stałe postacie farmaceutyczne;
- *Phenoxymethylpenicillinum* – antybiotyk, refundowany *off-label* w leczeniu zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku – profilaktyka (lista A1); grupa limitowa: 88.3, Penicylina do stosowania doustnego – penicylina fenoksymetylowa – stałe postacie farmaceutyczne; grupa limitowa: 88.4, Penicylina do stosowania doustnego – penicylina fenoksymetylowa – płynne postacie farmaceutyczne;
- *Phenoxymethylpenicillinum kalicum* - antybiotyk, refundowany *off-label* w leczeniu zakażenia u pacjentów po autologicznym lub allogenicznym przeszczepie szpiku – profilaktyka (lista A1); grupa limitowa: 88.3, Penicylina do stosowania doustnego – penicylina fenoksymetylowa – stałe postacie farmaceutyczne;
- *Prednisonum* – GKS, refundowany *off-label* w stanie po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku (lista A1); grupa limitowa: 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison;

- *Simvastatinum, atorvastatinum* – lek obniżający poziom cholesterolu; refundowany *off-label* w ciężkiej wtórnej hipercholesterolemii u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia po przeszczepianiu narządów; grupa limitowa: 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA;
- *Sirolimusum* – lek immunosupresyjny, refundowany w stanie po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku (lista A1); grupa limitowa: 135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – sirolimus;
- *Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum* – antybiotyk, refundowany *off-label* w przypadku zakażenia u pacjentów po przeszczepie szpiku – profilaktyka; zakażenie *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka (lista A1); grupa limitowa: 100.2, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacię płynne; grupa limitowa: 100.1, Sulfametoksazol w połączeniu z trimetoprymem do stosowania doustnego - postacię stałe;
- *Tacrolimusum* – lek immunosupresyjny, refundowany w stanie po przeszczepie narządu unaczynionego lub szpiku (lista A1); grupa limitowa: 139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny – takrolimus;
- *Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum* (Szczepionka przeciw grypie, antygen powierzchniowy, inaktywowana) – szczepionka, refundowana w stanach obniżonej odporności (w tym po przeszczepie tkanek i chorujących na nowotwory układu krwiotwórczego) lista A1, grupa limitowa: 247.0, Szczepionki przeciw grypie;
- *Valganciclovirum* – lek przeciwwirusowy, refundowany w zakażeniu wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie; zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie; zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku – leczenie (lista A1), grupa limitowa: 116.2, Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir do stosowania doustnego - płynne postacię farmaceutyczne; grupa limitowa: 116.0, Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir – postacię do stosowania doustnego;
- *Entekawir, tenofovir* – w ramach programu lekowego B.106 profilaktyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu b u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców otrzymujących leczenie związane z ryzykiem reaktywacji hbHBV; grupa limitowa: 1051.2, analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna – entekawir; grupa limitowa: 1051.0, analogi nukleozydowe/nukleotydydowe inne niż lamiwudyna
- Letermowir – w ramach programu lekowego B.132: Stosowanie letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów, którzy byli poddani zabiegowi przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; grupa limitowa 1248.0, Letermowir.

Fotofereza pozaustrojowa jest najprawdopodobniej finansowana w ramach realizacji zadania „Leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) odpornej na sterydoterapię metodą fotoferezy” [90], [91]. Z kolei rytuksymab otrzymał w 2020 roku pozytywną rekomendację we wskazaniu: przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD10: T86.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej [88], [89].

Pozostałe terapie wymienione w wytycznych praktyki klinicznej (rozdz. 2.6) nie są refundowane we wskazaniach obejmujących leczenie GvHD lub stanów po przeszczepie komórek hematopoetycznych w ramach wykazu leków refundowanych.

Jedynie metotreksat - lek immunosupresyjny, refundowany jest w chorobach nowotworowych, w tym w nowotworach złośliwych szpiku kostnego (załącznik C.41; katalog chemioterapii) [41].

**Istnieje jednak możliwość, żeby pacjent otrzymywał wszystkie potrzebne mu leki w ramach hospitalizacji, np. w ramach świadczeń z katalogu świadczeń odrębnych:**

- 5.52.01.0001460 - Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu;
- 5.52.01.0001461 - Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu;
- 5.52.01.0001006 - Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu);
- 5.52.01.0001460 - Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu;
- 5.52.01.0001461 - Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu;
- 5.52.01.0001006 - Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu);

bądź w ramach rozliczenia za zgodą płatnika, podczas leczenia szpitalnego.

Ruksolitynib nie jest aktualnie refundowany w Polsce w leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, jak również w jakichkolwiek innych wskazaniach [41].

---

## **2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)**

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych, i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym.

W tabeli poniżej omówiono najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące **leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, opublikowane od 2015 roku.**

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza problemu decyzyjnego.



**Tabela 9. Zestawienie najnowszych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi opublikowanych od 2015 roku (marzec 2022).**

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 [4]	<p style="text-align: center;"><u>Profilaktyka GvHD</u></p> <p>- polega na stosowaniu inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) w skojarzeniu z metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu. Przy transplantacjach z przygotowaniem o zredukowanej intensywności stosuje się też inhibitor kalcyneuryny w skojarzeniu z sirolimusem, inhibitorem kinazy mTOR (ang. <i>mammalian target of rapamycin</i>) (IB). Przy transplantacjach haploidentycznych oraz od dawców niespokrewnionych z niezgodnością w zakresie HLA, immunosupresja może polegać na stosowaniu cyklofosfamidu w dniach 3. i 4. po alloHSCT, a następnie inhibitora kalcyneuryny w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Leczenie ostrej GvHD</u></p> <p>- polega na stosowaniu glikokortykosteroidów (zazwyczaj metylprednizolonu w początkowej dawce 2 mg/kg masy ciała/dobę). W przypadku sterydooporności leczenie jest indywidualizowane.</p> <p style="text-align: center;"><u>Leczenie przewlekłej GvHD</u></p> <p>- oprócz leczenia immunosupresyjnego, obejmującego zazwyczaj stosowanie prednizonu w początkowej dawce 1 mg/kg masy ciała w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny, konieczna jest opieka wielospecjalistyczna;                      - w postaciach opornych stosuje się między innymi mykofenolan mofetylu, sirolimus, fotoferezy pozaustrojowe, imatynib, rytuksymab, <b>ruksolitynib</b>.</p>
Europejskie	European Society for Blood and Marrow Transplantation (ESBMT) 2021 [6]	<p style="text-align: center;">Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku GvHD po przeszczepie komórek krwi pępowinowej.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ostra GvHD (aGvHD)</u></p> <p>Terapia wstępna aGvHD po przeszczepie komórek krwi pępowinowej za pomocą prednizonu (lub jego odpowiednika dożylnego) nie różni się od postępowania w przypadku źródeł przeszczepów i należy ją rozpocząć niezwłocznie w momencie rozpoznania klinicznego. Nie należy opóźniać leczenia w oczekiwaniu na potwierdzenie patologiczne. Dawka lecznicza wynosi od 0,5 do 2 mg/kg w zależności od zajęcia narządów i ciężkości. aGvHD z zajęciem dolnego odcinka przewodu pokarmowego jest potencjalnie zagrażająca życiu, a każdy biorca przeszczepu komórek z krwi pępowinowej z biegunką musi być niezwłocznie oceniony i leczony. Pacjenci z biegunką i ujemnymi wynikami badań infekcyjnych wymagają ogólnoustrojowych kortykosteroidów. Ponadto obecność <i>Clostridium difficile</i> i/lub infekcji wirusowej nie wyklucza współistnienia aGvHD. Większe odpowiedzi na leczenie odnotowano u dzieci i dorosłych biorców przeszczepu komórek krwi pępowinowej. Schemat postępowania jest analogiczny jak w wytycznych NCCN [15]. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów można rozpocząć, jeśli osiągnięto całkowitą lub częściową odpowiedź już po 5 do 7 dniach od rozpoczęcia leczenia. Czas trwania odstawienia GKS zależy od ciężkości i reaktywności GvHD.</p> <p><b>U dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych jedyną zatwierdzoną przez FDA drugą linią terapii jest ruksolitynib. Może być konieczne dostosowanie dawki w przypadku interakcji z lekami lub zahamowania czynności szpiku kostnego.</b></p> <p style="text-align: center;"><u>Przewlekła GvHD (cGvHD)</u></p> <p>Postępowanie w przypadku cGvHD po przeszczepie komórek krwi pępowinowej nie różni się od postępowania po przeszczepie z innych źródeł komórek macierzystych, przy czym prednizon w dawce od 0,5 do 1 mg/kg/dobę (lub odpowiednik dożylny) jest dodawany w początkowej terapii w przypadku cGvHD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. GKS do stosowania miejscowego mogą być stosowane w leczeniu łagodnej cGvHD skóry lub jako terapia pomocnicza w przypadku umiarkowanej/ciężkiej cGvHD. W kontekście pierwotnej terapii cGvHD terapia oszczędzająca GKS nie jest stosowana lub częściej, rozpoczyna się od inhibitora kalcyneuryny lub sirolimusu. Obecnie ibrutynib jest jedynym zatwierdzonym lekiem dla pacjentów z cGvHD po</p>



Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje
		niepowodzeniu jednej lub więcej wcześniejszych terapii. Odpowiedź na leczenie cGvHD jest wyższa po przeszczepie komórek krwi pępowinowej w porównaniu z po przeszczepie allogenicznym od niespokrewnionego dorosłego dawcy.
Europejskie	European Society for Blood and Marrow Transplantation (ESBMT) 2020 [7]	<p style="text-align: center;"><u>Leczenie ostrej GvHD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- decyzja o rozpoczęciu leczenia aGvHD jest oparta o występujące objawy, rekomendowana jest biopsja przed rozpoczęciem leczenia, jednakże decyzja o rozpoczęciu leczenia nie powinna być odkładana do momentu uzyskania wyników biopsji (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2C);</li> <li>- leczenie ogólnoustrojowe rozpoczynane jest w przypadku aGvHD stopnia 2 lub wyższego (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 1);</li> <li>- leczeniem pierwszego rzutu ostrej GvHD jest metyloprednizolon w dawce początkowej 2 mg/kg dziennie; prednizon w dawce 2,0–2,5 mg/kg na dobę jest uważany za równoważny metyloprednizolonowi w dawce 2 mg/kg na dobę (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 1);</li> <li>- ostra GVHD stopnia 2. z izolowanymi objawami skórными lub górnego odcinka przewodu pokarmowego może być leczona niższymi dawkami steroidów, takimi jak 1 mg/kg masy ciała/dobę metyloprednizolonu lub prednizonu (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 1);</li> <li>- nie zaleca się zmniejszania dawki prednizonu w ciągu pierwszych 7 dni po przeszczepie, ale można odstawić steroidy pozajelitowe, a steroidy doustne można stosować do czasu ustąpienia wszystkich objawów ostrej GvHD. Zmniejszanie dawki jest procesem powolnym, zależnym od odpowiedzi: w przypadku całkowitej odpowiedzi dawkę steroidu należy stopniowo zmniejszać do 10% dawki początkowej przez okres około 4 tygodni. W przypadku GvHD opornego na steroidy, długotrwałe stosowanie steroidów może spowodować poważne komplikacje; dlatego zaleca się terapię drugiego rzutu (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 1);</li> <li>- sterydy miejscowe są wystarczające w przypadku ostrej GvHD z zajęciem skóry stopnia 1; w przypadku bardziej zaawansowanej choroby oprócz leczenia systemowego można zastosować steroidy (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2C);</li> <li>- niewchłaniałne steroidy doustne, takie jak budezonid (9 mg dziennie) lub doustny beklometazon (1,3–2,0 mg cztery razy dziennie), można podawać oprócz kortykosteroidów ogólnoustrojowych w leczeniu ostrej GvHD przewodu pokarmowego (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 1);</li> <li>- w przypadku wystąpienia oporności lub kortykosterydozależności zaleca się leczenie drugiego rzutu ostrej GvHD (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2C);</li> <li>- nie ma standardowego leczenia drugiego rzutu ostrej GvHD. Obecną praktyką jest przepisywanie jednego z następujących leków: alemtuzumab, α1-antytrypsyna, bazyliksymab, terapie komórkowe (np. komórki mezenchymalne i limfocyty T regulatorowe) daklizumab, fotofereza pozaustrojowa, przeszczep flory kałowej, inhibitory JAK (np. <b>ruksołitynib</b>, który jest zatwierdzony przez FDA), mykofenolan mofetylu, metotreksat, pentostatyna, królicza globulina anty-tymocytarna, sirolimus lub wedolizumab; w przypadku leczenia drugiego rzutu ostrej GvHD ośrodki powinny postępować zgodnie z ich wytycznymi instytucjonalnymi, a pacjenci powinni być leczeni w badaniach klinicznych, jeśli to możliwe (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2A).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>Leczenie przewlekłej GvHD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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, minimalna choroba resztkowa (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2C);</li> <li>- w pierwszej linii leczenia pacjentów z nowo-zdiagnozowanym cGvHD stosuje się sterydy (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2A);</li> <li>- włączenie innych leków immunosupresyjnych do podstawowego schematu leczenia stanowi wartościową opcję w leczeniu ciężkiej postaci cGvHD (stopień zgodności: 95%, poziom rekomendacji: 2C);</li> <li>- lekiem z wyboru spośród kortykosteroidów jest prednizon podawany doustnie w dawce 1 mg/kg (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2C);</li> <li>- jeśli pacjent przyjmuje kortykosteroidy (np. w następstwie leczenia ostrej GvHD), dawka leków może być zwiększona (o ile jest niższa od 1 mg/kg). Poza tym stosowane są zazwyczaj alternatywne strategie, takie jak dodanie inhibitorów kalcyneuryny lub rozpoczęcie pozaustrojowej fotoferezy (stopień zgodności: 95%, poziom rekomendacji: 2C);</li> </ul>

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje
		<p>- 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 (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2C);</p> <p>- 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 (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2A);</p> <p>- czas niezbędny do wstępnej oceny skuteczności leczenia cGvHD zastosowanego w pierwszej linii wynosi przynajmniej 1 miesiąc (stopień zgodności: 100%, poziom rekomendacji: 2C);</p> <p>- 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 kalcineuryny, pozaustrojowa fotofereza, ibrutynib (zatwierdzony przez FDA), inhibitory JAK, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, inhibitory mTOR (ssaczy cel rapamycyny), pentostatyna, inhibitory proteasomów, inhibitory kinazy tyrozynowej) TKI (stopień zgodności: 95%, poziom rekomendacji: 2B).</p> <p style="text-align: center;"><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>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.</i></p>
Europejskie	<p><b>European Society for Blood and Marrow Transplantation (ESBMT) Handbook 2019 [8]</b></p>	<p style="text-align: center;"><u>Ostra GvHD</u></p> <p>Stopień I aGvHD, z definicji wpływający tylko na skórę, często może być skutecznie leczony samymi steroidami do stosowania miejscowego. Wczesne leczenie systemowe GvHD stopnia I zostało przetestowane, ale nie wykazało żadnych długoterminowych korzyści. Bardziej zaawansowane stopnie wymagają leczenia ogólnoustrojowego, a podstawą leczenia pozostaje wysoka dawka metyloprednizolonu (lub jego odpowiednika), zwykle w dawce 2 mg/kg/dobę, kontynuowana przez 7–14 dni, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki.</p> <p>Brak odpowiedzi na standardowe dawki steroidów (definiowany jako progresja w ciągu 3–5 dni od rozpoczęcia leczenia lub niepełna odpowiedź w ciągu 7–14 dni) lub nawrót po zmniejszeniu dawki początkowej będą wymagać leczenia drugiego rzutu. W tym kontekście wypróbowano wiele środków stosowanych samodzielnie lub w połączeniu z kortykosteroidami. Żaden z nich nie wykazał przekonującej długoterminowej skuteczności. Najczęstszy wybór terapii drugiej linii obejmuje jedno lub więcej przeciwciał monoklonalnych rozpoznających limfocyty T lub ATG, w tym alemtuzumab dla markera limfocytów T - CD52, daklizumab lub inolimomab dla podjednostki alfa receptora IL-2 na aktywowanych limfocytach T; oraz infliksymab i etanercept dla TNF-α. Leki te często prowadzą do krótkotrwałej kontroli, ale trwałe efekty są stosunkowo rzadkie, a wynik opornej na leczenie aGvHD nie jest korzystny, przy około 80% śmiertelności, zwłaszcza w przypadku zajęcia dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Odnotowano odpowiedzi po fotoferezie pozaustrojowej podawanej co najmniej dwa razy w tygodniu co tydzień, a wynik wydaje się być lepszy przy mniejszej toksyczności. Niektóre badania wskazują na udane zastosowanie mezenchymalnych komórek zrębu (MSC) w małej grupie pacjentów z oporną na leczenie ciężką aGvHD. Do nowych strategii, będących w fazie badań zalicza się: itacytynib, ruksolitynib, wedolizumab.</p> <p style="text-align: center;"><u>Przewlekła GvHD</u></p> <p>W leczeniu I linii cGvHD rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sterydy (ocena: A, poziom dowodów: I);</li> </ul>

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje
		<p>- inhibitory kalcyneuryny + sterydy (ocena: C-1; poziom dowodów: II);</p> <p>- rytuksymab + sterydy/inhibitory kalcyneuryny (ocena: C-1; poziom dowodów: III-1);</p> <p>- mykofenolan mofetylu + inhibitory kalcyneuryny/sterydy (ocena: D; poziom dowodów: II);</p> <p>- azatiopryna (ocena: D; poziom dowodów: II);</p> <p>- talidomid (ocena: D; poziom dowodów: II).</p> <p>W leczeniu II linii cGvHD rekomendowane są:</p> <p>- sterydy (ocena: B, poziom dowodów: III-1);</p> <p>- ibrutynib (ocena: C-1, poziom dowodów: III-1);</p> <p>- fotofereza (ocena: C1, poziom dowodów: II);</p> <p>- inhibitory mTOR – sirolimus, ewerolimus (ocena: C1, poziom dowodów: III-1);</p> <p>- inhibitory kalcyneuryny (ocena: C-1, poziom dowodów: III-1);</p> <p>- metotreksat (ocena: C-2, poziom dowodów: III-1);</p> <p>- interleukina-2 (ocena: C-2, poziom dowodów: III-1);</p> <p><b>- ruksolitynib (ocena: C-2, poziom dowodów: III-1);</b></p> <p>- bortezomib (ocena: C-2, poziom dowodów: III-1);</p> <p>- wysokie dawki sterydów (ocena: C-2, poziom dowodów: III-2);</p> <p>- całkowite napromieniowanie węzłów chłonnych (ocena: C-2, poziom dowodów: III-2);</p> <p>- hydroksychlorochina (ocena: C-2, poziom dowodów: III-2);</p> <p>- pentostatyna (ocena: C-2, poziom dowodów: II);</p> <p>- rytuksymab (ocena: C-2, poziom dowodów: II);</p> <p>- imatynib (ocena: C-2, poziom dowodów: III-1);</p> <p>- talidomid (ocena: C-3, poziom dowodów: II);</p> <p>- azatiopryna (ocena: C-3, poziom dowodów: III-1);</p> <p>- retinoidy (ocena: C-3, poziom dowodów: III-2);</p> <p>- abatacept (ocena: C-3, poziom dowodów: III-2);</p> <p>- regulatorowe limfocyty T (ocena: C-4, poziom dowodów: -);</p> <p>- mezenchymalne komórki macierzyste (ocena: C-4, poziom dowodów: III-2);</p> <p>- alemtuzumab (ocena: C-4, poziom dowodów: III-3);</p> <p>- etanercept (ocena: C-4, poziom dowodów: III-3).</p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>B – powinny być stosowane;</i></p> <p><i>C-1 – zastosowanie w drugiej linii leczenia jest uzasadnione;</i></p> <p><i>C-2 – zastosowanie w drugiej linii leczenia jest uzasadnione po niepowodzeniu stosowania innych metod;</i></p> <p><i>C-3 – powinny być stosowane tylko w określonych okolicznościach ze względu na niekorzystne ryzyko;</i></p> <p><i>C-4 – leczenie eksperymentalne</i></p> <p><i>II – dowody z &gt;1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub badań z kontrolą przypadków (najlepiej z &gt;1 ośrodka) lub z wielu szeregów czasowych;</i></p> <p><i>III-1 – kilka analiz retrospektywnych lub małe badania kliniczne bez kontroli;</i></p>

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje
		<p><i>III-2 – tylko jeden raport z małego badania klinicznego bez kontroli lub analiza retrospektywna; III-3 – wyłącznie opisy przypadków.</i></p>
Szkocja	NHS 2020 [12]	<p>Wytyczne dotycząc głównie leczenia <b>objawów skórnych</b> GvHD.</p> <p><u>Ostra GvHD</u> Silne miejscowe kortykosteroidy mogą kontrolować łagodną, ostrą skórą postać GvHD, ale ciężkie przypadki wymagają dużych dawek kortykosteroidów ogólnoustrojowych. Inne opcje leczenia obejmują leki immunosupresyjne, anty-TNF i fotoferezę pozaustrojową. Głównym podejściem do leczenia ostrej GvHD jest przede wszystkim profilaktyka.</p> <p><u>Leczenie skórnej GvHD</u> Dostępne dane dotyczące wyboru leczenia skórnej GvHD są ograniczone z różnych powodów: szerokiego spektrum fenotypowego choroby skóry, brak zatwierdzonych miar wyników, źle zaprojektowanych/przeprowadzonych RCT, utrudniających ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>W terapii stosuje się: - emolienty; - sterydy (miejscowo na skórę, w cięższych przypadkach – doustne); - maści z mometazonem; - leki przeciwhistaminowe, immunosupresyjne; - fotoferezę pozaustrojową; - inhibitory kalcyneuryny; - światłolecznictwo.</p> <p>Ogólne sposoby leczenia zmian skórnych w przebiegu GvHD przedstawiano na poniższym schemacie.</p>

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje
		<p><b>Zasady ogólne</b>          Zwykłe emolienty (Cetraben / Diprobaze)          Ryzyko nadwrażliwości na światło          Kontrola skóry (zwiększone ryzyko raka skóry)          Stosowanie ochrony przeciwsłonecznej (Spf 30+)</p> <p><b>Ostra GvHD</b></p> <p><b>Twarz</b>          Maść z hydrokortyzonem</p> <p><b>Ciało</b>          Emolina w sprayu          Maść z mometazonem</p> <p><b>Przewlekła GvHD</b></p> <p><b>Twarz:</b>          Eumovate (klobetazon) maść</p> <p><b>Ciało:</b>          Betnovate maść</p> <p>Doustne leki przeciwhistaminowe          Sterydy doustne          Systemowe Leki immunosupresyjne          Fotofereza pozaustrojowa</p> <p>Biopsja skóry          Wysokie dawki miejscowych sterydów          Inhibitory kalcyneuryny          Światłolecznictwo          Fotofereza pozaustrojowa</p> <p><b>Rysunek 3. Schemat postępowania w skórnej postaci GvHD [12].</b></p>
<b>Szkocja</b>	<b>NHS 2017 [14]</b>	<p>NHS England zaleca rutynowe stosowanie u pacjentów z <b>ostrą GvHD</b> fotoferezy pozaustrojowej.</p> <p><i>Kryteria włączenia:</i></p> <p>- pacjent wykazuje ciągle lub nawrotowe objawy kliniczne aGvHD (wysypka grudkowo-plamkowa; utrzymujące się nudności i/lub wymioty; skurcze brzucha z biegunką oraz rosnące stężenie bilirubiny w surowicy), co ustalono na podstawie badania klinicznego LUB biopsji, gdy konstelacja choroby nie jest jasna; ORAZ</p>

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje
		<p>- nie kwalifikuje się do leczenia sterydami lub jest steroidozależny lub wykazuje niepełną odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu (leczenie skojarzone z terapią miejscową, inhibitorami kalcyneuryny, kortykosteroidami ogólnoustrojowymi, sirolimusem i/lub mykofenolanem mofetylu).</p> <p style="text-align: center;"><i>Kryteria wyłączenia:</i></p> <p>- pacjenci, którzy wcześniej nie mieli żadnej odpowiedzi na proponowane leczenie.</p> <p style="text-align: center;"><i>Kryteria zaprzestania:</i></p> <p>- pacjenci, u których nie ma pozytywnej odpowiedzi, rozwija się poważna toksyczność lub u których leczenie nie przynosi efektów.</p> <p>NHS England zaleca rutynowe stosowanie u pacjentów <b>z przewlekłym GvHD</b>: fotoferezy pozaustrojowej, pentostatyny, rytuksymabu i imatynibu, w zgodzie z poniżej przedstawioną ścieżką leczenia, dla pacjentów spełniających następujące kryteria:</p> <p style="text-align: center;"><i>Kryteria włączenia:</i></p> <p>- 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</p> <p>- leczenie jest nieodpowiednie, występuje sterydooporność lub nie ma całkowitej odpowiedzi na leczenie pierwszej linii (kombinacja systemowych kortykosteroidów, inhibitorów kalcyneuryny i/lub sirolimusu).</p> <p style="text-align: center;"><i>Kryteria wyłączenia:</i></p> <p>- pacjenci, u których nie wystąpiła żadna odpowiedź na zastosowane wcześniej leczenie.</p> <p style="text-align: center;"><i>Kryteria zaprzestania:</i></p> <p>- pacjenci, u których nie ma pozytywnej odpowiedzi, rozwinęło się u nich poważne zatrucie, lub u których leczenie nie przynosi efektu.</p> <p style="text-align: center;"><b>Ścieżka postępowania</b></p> <p>Pacjenci z objawami ostrej lub przewlekłej GvHD w następstwie allogenicznego przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych – 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 Seattle Glucksberg w przypadku aGvHD lub kryteria ustalone przez <i>National Institutes of Health</i> (NIH) w przypadku cGvHD – łagodna/umiarkowana/ciężka cGvHD.</p> <p style="text-align: center;"><b>Dla pacjentów z ostrą GvHD (aGvHD):</b></p> <p>Terapie miejscowe (w tym hydrokortyzon, eumowat, betnovaet i dermowat) oraz optymalizacja inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus lub cyklosporyna) i/lub mykofenolanu mofetylu są preferowanymi metodami postępowania w przypadku choroby I stopnia. W przypadku pacjentów z GvHD stopnia II-IV w pierwszej linii wskazane są kortykosteroidy ogólnoustrojowe (metyloprednizolon). Dawkowanie różni się w zależności od ciężkości, przy czym 1 mg/kg/dzień jest wskazany dla pacjentów z II stopniem choroby, a 2 mg/kg/dzień jest wskazany dla pacjentów z chorobą stopnia III-IV. W przypadku pacjentów z ostrą jelitową GvHD i ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych lub uzależnienia od kortykosteroidów, wskazane są niewchłaniające sterydy (budezonid lub beklometazon) w celu zmniejszenia dawki steroidów ogólnoustrojowych. Terapia skojarzona jest powszechna u pacjentów opornych na sterydy, przy czym wskazane są następujące metody leczenia: ssaczy cel inhibitorów rapamycyny (mTOR; sirolimus) i/lub mykofenolan</p>

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje
		<p>mofetylu. W przypadku, gdy pacjenci nie wykazują pełnej odpowiedzi (tj. aGvHD oporna na steroidy), wystąpiły istotne działania niepożądane leczenia pierwszego rzutu lub są uzależnieni od steroidów, należy zaproponować fotoferezę pozaustrojową.</p> <p><b>Dla pacjentów z przewlekłą GvHD (cGvHD):</b></p> <p>Kortykosteroidy są wskazane w pierwszej linii leczenia: dawka początkowa 1 mg/kg prednizonu. 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. 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"> <li>1) oporna cGvHD: pentostatyna (1,5 mg/m<sup>2</sup>);</li> <li>2) cGvHD przebiegające z zajęciem skóry, jamy ustnej lub płuc: rytuksymab;</li> <li>3) oporna cGvHD przebiegająca z zajęciem skóry lub układu mięśniowo-szkieletowego: rytuksymab;</li> <li>4) oporna cGvHD płucna lub z twardziną skóry: imatynib.</li> </ol> <p>Fotofereza pozaustrojowa powinna stanowić drugą linię leczenia z wyboru u pacjentów z cGvHD przebiegającą z zajęciem skóry, jamy ustnej, wątroby, płuc. 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, metotreksat, pulsy kortykosteroidów.</p>
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 [15]	<p><u>Poniżej przedstawiono ścieżki terapeutyczne dla pacjentów z ostrą i przewlekłą GvHD</u></p> <p><b>Pacjenci z ostrą GvHD stopnia I</b> (skóra 1-2, &lt;50% powierzchni ciała, wysypka bez pęcherzy)</p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kontynuacja lub rozważenie ponownego rozpoczęcia leczenia pierwotnie stosowanym lekiem immunosupresyjnym i miejscowe sterydy (przeznaczone na skórę) do ustąpienia wysypki LUB</li> <li>- obserwacja w przypadku braku objawów lub gdy wysypka jest ustabilizowana.</li> </ul> <p>W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie (ustąpienia objawów/wysypki) – obniżanie dawki leku immunosupresyjnego.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie – udział w badaniach klinicznych lub kontynuacja leczenia miejscowymi sterydami.</p> <p>W przypadku progresji do stopnia II i/lub dodatkowe objawy (np. świąd) – należy rozpocząć leczenie zgodnie z zaleceniami dla GvHD stopnia II-IV.</p> <p><b>Pacjenci z ostrą GvHD stopnia II-IV</b></p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- udział w badaniach klinicznych LUB</li> <li>- kontynuacja lub rozważenie ponownego rozpoczęcia leczenia pierwotnie stosowanym lekiem immunosupresyjnym (zwiększenie dawki do uzyskania poziomu terapeutycznego leku we krwi, jeśli wcześniej obniżono dawkę immunosupresantu) i ogólnoustrojowe kortykosteroidy z/bez miejscowych sterydów (w przypadku objawów tylko ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego – 0,5-1 mg/kg/dobę metyloprednizolonu (lub prednizonu lub ekwiwalentu) z/lub bez miejscowych sterydów; w przypadku objawów skórnych/dolnego odcinka przewodu pokarmowego/wątroby – 1-2 mg/kg/dobę metyloprednizolonu lub prednizonu lub ekwiwalentu z/lub bez miejscowych sterydów.</li> </ul> <p>W przypadku uzyskania odpowiedzi - obniżanie dawki sterydów.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie (choroba sterydooporna) – udział w badaniach klinicznych lub dodanie terapii ogólnoustrojowej do sterydów z obniżaniem dawki sterydów, jeśli możliwe klinicznie.</p> <p><b>Pacjenci z przewlekłą GvHD:</b></p>



Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje				
		<p><b>I linia leczenia:</b>                      - udział w badaniach klinicznych lub                      - kontynuacja lub rozważenie ponownego rozpoczęcia leczenia pierwotnie stosowanym lekiem immunosupresyjnym i/lub                      - kortykosteroidy ogólnoustrojowe 0,5-1 mg/kg/dobę metyloprednizolonu (lub prednizonu lub ekwiwalentu) z/bez miejscowymi sterydami, jeżeli jest to wskazane klinicznie i/lub                      - wziewne sterydy ± azytromycyna w przypadku zająęcia płuc.                      W przypadku uzyskania odpowiedzi - obniżanie dawki sterydów.  <u>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie – uczestnictwo w badaniach klinicznych lub dodanie terapii ogólnoustrojowej do sterydów z obniżaniem dawki sterydów, jeśli możliwe klinicznie.</u></p> <p><b>GvHD steroidooporna – sugerowane terapie:</b>                      - zachęca się do udziału w badaniach klinicznych;                      - wymienione terapie ogólnoustrojowe (systemowe) powinny być stosowane w skojarzeniu z kortykosteroidami; nie ma wystarczających dowodów wskazujących na preferencję jednego leku nad innym (wskazane terapie są najczęściej stosowane przez instytucje będące członkami NCCN);                      - wybór terapii ogólnoustrojowej powinien być oparty na preferencjach instytucji, doświadczeniu lekarza, profilu toksyczności terapii, wynikach wcześniej stosowanych terapii, interakcji z innymi lekami, dostępności oraz tolerancji przez pacjenta.</p> <p><b>Tabela 10. Sugerowane terapia ogólnoustrojowe dla pacjentów ze sterydooporną GvHD [kolejność alfabetyczna] [15].</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="598 810 1355 868">Ostra GvHD (często w skojarzeniu z pierwotnie stosowanym lekiem immunosupresyjnym)</th> <th data-bbox="1357 810 2029 868">Ostra GvHD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="598 869 1355 1235">                     Alemtuzumab;                      Alfa-1-antytrypsyna;                      Globulina anty-tymocytarna;                      Basiliximab;                      Inhibitory kalcyneuryny (np. takrolimus, cyklosporyna);                      Etanercept;                      Fotoferaza pozaustrojowa;                      Infliksymab;                      Inhibitory mTOR (np. sirolimus);                      Mykofenolan mofetylu;                      Pentostatyna;  <b>Ruksolitynib;</b>                      Tocilizumab                 </td> <td data-bbox="1357 869 2029 1235">                     Abataceptp;                      Alemtuzumab;                      Inhibitory kalcyneuryny (np. takrolimus, cyklosporyna);                      Fotoferaza pozaustrojowa;                      Hydroksychlorochina;                      Ibrutynib;                      Imatynib;                      Interleukina-2;                      Niskie dawki metotreksatu;                      Inhibitory mTOR (np. sirolimus);                      Mykofenolan mofetylu;                      Pentostatyna;                      Rytuksymab;  <b>Ruksolitynib</b> </td> </tr> </tbody> </table> <p><b>W wytycznych wspomniano, że dostępne dane sugerują, że ruksolitynib może wywoływać wysoki odsetek odpowiedzi u pacjentów z przewlekłą GVHD oporną na sterydy.</b></p>	Ostra GvHD (często w skojarzeniu z pierwotnie stosowanym lekiem immunosupresyjnym)	Ostra GvHD	Alemtuzumab; Alfa-1-antytrypsyna; Globulina anty-tymocytarna; Basiliximab; Inhibitory kalcyneuryny (np. takrolimus, cyklosporyna); Etanercept; Fotoferaza pozaustrojowa; Infliksymab; Inhibitory mTOR (np. sirolimus); Mykofenolan mofetylu; Pentostatyna; <b>Ruksolitynib;</b> Tocilizumab	Abataceptp; Alemtuzumab; Inhibitory kalcyneuryny (np. takrolimus, cyklosporyna); Fotoferaza pozaustrojowa; Hydroksychlorochina; Ibrutynib; Imatynib; Interleukina-2; Niskie dawki metotreksatu; Inhibitory mTOR (np. sirolimus); Mykofenolan mofetylu; Pentostatyna; Rytuksymab; <b>Ruksolitynib</b>
Ostra GvHD (często w skojarzeniu z pierwotnie stosowanym lekiem immunosupresyjnym)	Ostra GvHD					
Alemtuzumab; Alfa-1-antytrypsyna; Globulina anty-tymocytarna; Basiliximab; Inhibitory kalcyneuryny (np. takrolimus, cyklosporyna); Etanercept; Fotoferaza pozaustrojowa; Infliksymab; Inhibitory mTOR (np. sirolimus); Mykofenolan mofetylu; Pentostatyna; <b>Ruksolitynib;</b> Tocilizumab	Abataceptp; Alemtuzumab; Inhibitory kalcyneuryny (np. takrolimus, cyklosporyna); Fotoferaza pozaustrojowa; Hydroksychlorochina; Ibrutynib; Imatynib; Interleukina-2; Niskie dawki metotreksatu; Inhibitory mTOR (np. sirolimus); Mykofenolan mofetylu; Pentostatyna; Rytuksymab; <b>Ruksolitynib</b>					

aGvHD – ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; cGvHD – przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, mTOR – ssaczy cel rapamycyny.

Podsumowując, profilaktyka GvHD opiera się głównie na hamowaniu funkcji limfocytów T dawcy za pomocą schematów immunosupresyjnych (inhibitory kalcyneuryny (CNI), metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu, globulina antytymocytna, rytuksymab lub zmniejszenie liczby limfocytów T), ale wiąże się z ryzykiem nawrotu choroby podstawowej lub odrzucenia przeszczepu [4]. Leczenie GvHD uzależnione jest od ciężkości choroby i liczby dotkniętych narządów [6]. Terapie miejscowe, w tym kortykosteroidy lub CNI, są zalecane u pacjentów z aGvHD I stopnia i łagodną cGvHD, których choroba jest zlokalizowana na skórze [6], [7], [12], [15]. Leczenie ogólnoustrojowe kortykosteroidami jest standardowym leczeniem pierwszego rzutu w przypadku aGvHD stopnia II do IV oraz cGvHD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [4], [6], [7], [15].

Standardową terapią wstępną aGvHD o stopniu nasilenia II do IV są kortykosteroidy ogólnoustrojowe w dużych dawkach (metylprednizolon 2 mg/kg/dobę lub prednizon 2,0-2,5 mg/kg/dobę) [4], [6], [7], [15]. W cGvHD zalecane jest leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką cGvHD steroidami ogólnoustrojowymi (prednizon 1 mg/kg) z dodatkiem lub bez CNI [4], [6], [7], [15].

Dobór leków u pacjentów z aGvHD czy cGvHD po niepowodzeniu GKS, powinien być przeprowadzony indywidualnie a sposoby postępowania mogą się różnić pomiędzy poszczególnymi ośrodkami klinicznymi. Zidentyfikowane wytyczne nie preferują w tym zakresie żadnej z opcji [7].

Spośród terapii wymienionych w wytycznych w leczeniu aGvHD wymieniane są: alemtuzumab,  $\alpha$ 1-antytrypsyna, bazyliksymab, terapie komórkowe (np. komórki mezenchymalne i limfocyty T regulatorowe), daklizumab, fotofereza pozaustrojowa, przeszczep flory kałowej, inhibitory JAK (np. **ruksolitynib**, który jest zatwierdzony przez FDA), mykofenolan mofetylu, metotreksat, pentostatyna, królicza globulina anty-tymocytna, sirolimus, azatiopryna, talidomid, infliksymab lub wedolizumab [7], [7], [14], [15].

Z kolei w przypadku cGvHD wytyczne wskazują na możliwość zastosowania: mykofenolanu mofetylu, sirolimusu, fotoferezy pozaustrojowej, inhibitorów kalcyneuryny, imatynibu, rytuksymabu, **ruksolitynibu**, ibrutynibu, pentostatyny, metotreksatu, azatiopryny, talidomidu, abataceptu, mezenchymalnych komórek macierzystych, etanerceptu [4], [6], [7], [12], [14], [15].

**W wytycznych NCCN [15] zaznaczono, że ruksolitynib może wywoływać wysoki odsetek odpowiedzi u pacjentów z przewlekłą GvHD oporną na sterydy. Również w wytycznych ESBMT [6], [7] wymieniono ruksolitynib jako opcję w leczeniu cGvHD, który stanowi jedną z nielicznych terapii dopuszczonych do obrotu przez FDA.**

## **2.7. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI**

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi wiąże się z wysokimi wskaźnikami śmiertelności, niską jakością życia (QoL), niską produktywnością i wysokimi kosztami, które negatywnie wpływają na pacjentów i system opieki zdrowotnej. Chociaż obecne terapie mogą przynieść pewne korzyści pacjentom z ostrą lub przewlekłą chorobą, wciąż istnieje wiele niezaspokojonych potrzeb w tym obszarze. Steroidoterapia ogólnoustrojowa jest standardowym leczeniem pierwszego rzutu w aGvHD, jednak u około 35–50% pacjentów aGvHD staje się na nią oporna. U tych pacjentów śmiertelność jest wysoka (2-letni wskaźnik przeżycia poniżej 20%), a jakość życia niska [44] [45]. Jak podkreślają wytyczne, w leczeniu pacjentów z sterydooporną GvHD [7], [12], [15] można zastosować wiele różnych terapii, przy czym, z uwagi na zróżnicowaną jakość badań, brak jest jednoznacznej przewagi jednej opcji nad innymi, z powodu zazwyczaj niskiej jakości badań. Również wśród pacjentów z cGvHD, którzy zareagowali na leczenie GKS, odpowiedzi są trwałe u 20% do 40% pacjentów, a u pozostałych rozwija się oporność lub zależność na GKS. W przypadku pacjentów z cGvHD, którzy nie reagują na sterydy lub nie jest możliwa redukcja ich dawki, rokowanie pozostaje złe, ze wskaźnikiem 5-letniego przeżycia od 50 do 70%, co wymaga dodania innych środków [44]. Leczenie GvHD stanowi nadal wyzwanie dla współczesnej medycyny, **nieustannie poszukuje się leków o wysokiej skuteczności klinicznej i lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do już stosowanych farmakoterapii.**

Biorąc pod uwagę, że przy doborze leków uwzględnia się charakterystykę pacjenta, jego choroby współistniejące, skuteczność i profil bezpieczeństwa dostępnych metod leczenia, aktywność choroby oraz preferencje chorego i przewidywany stopień przestrzegania zaleceń, **niezwykle istotne jest zapewnienie jak najszerszej gamy refundowanych opcji terapeutycznych.**

**W związku z tym, istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia leczenia, które zapewnia większą skuteczność niż refundowane terapie, przy jednocześnie korzystniejszym profilu bezpieczeństwa.**

**Podsumowując, pozostaje niezaspokojona potrzeba wdrażania nowych, łatwych w stosowaniu terapii, które zostały w pełni ocenione w dobrze zaprojektowanych randomizowanych badaniach klinicznych w populacji pacjentów z GvHD. Pomimo dostępności wielu potencjalnych leków nadal istnieje silna potrzeba poszukiwania i wdrażania nowych terapii o różnych mechanizmach działania. Terapie takie powinny przedłużyć przeżycie, indukować wysoki wskaźnik odpowiedzi na leczenie, potencjalnie zmniejszać stosowanie sterydów, poprawiać jakość życia pacjenta i mieć dogodną formę podania.**

### 3. INTERWENCJA WNISKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie ruksolitynibu (produkt leczniczy Jakavi<sup>®</sup>, tabletki) [1].

#### **Ruksolitynib – ogólne informacje**

Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2 (dla enzymów JAK1 i JAK2 wartość IC<sub>50</sub> wynosi odpowiednio 3,3 nM oraz 2,8 nM). Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu, odgrywających ważną rolę w procesie hemopoety i funkcjonowaniu układu immunologicznego.

Szlaki sygnałowe JAK-STAT odgrywają rolę w regulacji rozwoju, proliferacji i aktywacji kilku typów komórek układu immunologicznego, ważnych dla patogenezy GvHD. Ruksolitynib hamuje ścieżkę sygnałową JAK-STAT oraz proliferację komórek w komórkowych modelach złośliwych nowotworów krwi zależnych od cytokin, a także komórek Ba/F3 niezależnych od cytokin [1].

Ruksolitynib (produkt leczniczy Jakafi<sup>®</sup>) został dopuszczony do obrotu przez FDA (amerykańską Agencję Żywności i Leków) w 2019 roku **jako pierwsza terapia doustna w leczeniu ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [27] a w 2021 roku również w leczeniu przewlekłej GvHD [28]. Na terenie Unii Europejskiej, ruksolitynib (Jakavi<sup>®</sup>), został zarejestrowany we wskazaniu obejmującym leczenie GvHD niedawno, bo w 2022 roku [1].**

Należy zaznaczyć, że poza leczeniem GvHD, ruksolitynib jest zarejestrowany w Unii Europejskiej [1] i USA [29] także w leczeniu innych schorzeń, które nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy, tj.:

- powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną;
- dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.

Populacja wnioskowana obejmuje pacjentów z GvHD, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla ruksolitynibu [1].

#### **Dawkowanie ruksolitynibu**

Zgodnie z ChPL Jakavi<sup>®</sup> [1], leczenie ruksolitynibem powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w podawaniu leków przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych. Takie badanie należy wykonywać

co 2-4 tygodnie, do czasu ustabilizowania dawki ruksolitynibu, a następnie w zależności od wskazań klinicznych.

Zalecana dawka początkowa ruksolitynibu, w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę. Dawki można modyfikować w oparciu o skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku. Zmniejszenie dawki i czasowe przerwanie leczenia mogą być konieczne u pacjentów z GvHD i małopłytkowością, neutropenią lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej po standardowym leczeniu wspomagającym, obejmującym czynniki wzrostu, leczenie przeciwniekcyjne i przetoczenia. Zaleca się zmniejszenie dawki o jeden poziom (z 10 mg dwa razy na dobę do 5 mg dwa razy na dobę lub z 5 mg dwa razy na dobę do 5 mg raz na dobę). U pacjentów nietolerujących produktu leczniczego Jakavi w dawce 5 mg raz na dobę leczenie należy przerwać [1]. Szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w aneksie w rozdziale 9.1.

### **Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo ruksolitynibu w leczeniu GvHD**

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu we wnioskowanych wskazaniach, w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (ang. *best available therapy*, BAT), oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych: **REACH2 [31] i REACH3 [30]**.

#### Ostra GvHD

W badaniu REACH2 wzięło udział 309 pacjentów z oporną na kortykosteroidy, ostrą GvHD stopnia II do IV. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w proporcji 1:1 do leczenia ruksolitynibem lub BAT. Oporność na kortykosteroidy stwierdzano, gdy u pacjentów dochodziło do progresji choroby po przynajmniej 3 dniach, odpowiedź na leczenie nie była osiągnięta po 7 dniach lub zmniejszanie dawki kortykosteroidów zakończyło się niepowodzeniem.

Badacz wybierał BAT indywidualnie dla każdego pacjenta spośród następujących terapii: globulina antytymocytarna, fotofereza pozaustrojowa, mezenchymalne komórki macierzyste, małe dawki metotreksatu (MTX), mykofenolan mofetylu, inhibitory mTOR (ewerolimus lub sirolimus), etanercept lub infliksymab [1], [31], [32].

W badaniu REACH2 wykazano, że:

- zastosowanie ruksolitynibu wiązało się z istotnie wyższym całkowitym wskaźnikiem odpowiedzi (ORR) w dniu 28 w porównaniu z BAT (odpowiednio 62,3% vs 39,4%; iloraz szans [OR] 2,64, 95% przedział ufności [CI], 1,65-4,22;  $p < 0,001$ );
- szacowana mediana przeżycia całkowitego (OS) była liczbowo dłuższa w grupie ruksolitynibu niż w grupie BAT (odpowiednio 10,71 i 5,82 miesiąca), chociaż konieczna jest długoterminowa obserwacja przeżycia;

- mediana przeżycia wolnego od niepowodzenia (FFS) była istotnie wydłużona w grupie ruksolitynibu w porównaniu z grupą BAT (4,86 vs 1,02 miesiąca; współczynnik ryzyka [HR] 0,49; 95% CI, 0,37-0,63;  $p < 0,0001$ );
- pacjenci leczeni ruksolitynibem osiągnęli liczbowo większą poprawę w porównaniu z wartościami wyjściowymi w 5-wymiarowym kwestionariuszu do oceny jakości życia (EQ-5D-5L) w porównaniu z pacjentami leczonymi BAT (wzrost o 0,16 w porównaniu z 0,11 punktu);
- więcej pacjentów w grupie ruksolitynibu było w stanie całkowicie przerwać leczenie glikokortykosteroidami w 56. dniu w porównaniu z grupą BAT (22,1% vs. 14,8%; OR 1,63; 95% CI, 0,91-2,92) [1], [31], [32].

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi do 28 dnia były małopłytkowość (u 50 ze 152 pacjentów [33%] w grupie ruksolitynibu i 27 ze 150 [18%] w grupie kontrolnej), niedokrwistość (u 46 [30%] i 42 [28%]) oraz zakażenia wirusem cytomegalii (u 39 [26%] i 31 [21%] pacjentów). Śmiertelność była podobna w obu leczonych grupach; główne przyczyny zgonów były związane z progresją ostrej GvHD lub pierwotnego raka [1], [31], [32].

#### Przewlekła GvHD

W badaniu REACH3, zrekrutowano 329 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą GvHD oporną na leczenie kortykosteroidami i przydzielono losowo w proporcji 1:1 do leczenia ruksolitynibem lub BAT. Oporność na leczenie kortykosteroidami stwierdzano, gdy odpowiedź na leczenie nie występowała lub dochodziło do progresji choroby po 7 dniach lub choroba utrzymywała się przez 4 tygodnie bądź dwukrotnie nie udało się zmniejszyć dawki kortykosteroidów.

Badacz wybierał BAT indywidualnie dla każdego pacjenta spośród następujących terapii: fotofereza pozaustrojowa, małe dawki metotreksatu, mykofenolan mofetylu, inhibitory mTOR (ewerolimus lub sirolimus), infliksymab, rytuksymab, pentostatyna, imatynib lub ibrutynib [1], [30].

W badaniu REACH3 wykazano, że:

- ORR w 1. dniu cyklu 7. był istotnie wyższy wśród pacjentów leczonych ruksolitynibem niż wśród pacjentów leczonych BAT (odpowiednio 49,7% w porównaniu z 25,6%; OR 2,99; 95% CI, 1,86-4,80;  $p < 0,0001$ );
- mediana FFS nie została jeszcze osiągnięta w grupie ruksolitynibu (95% CI, 18,6 - niemożliwy do oceny), w porównaniu z 5,7 miesiąca (95% CI, 5,6-6,5) w grupie BAT (HR=0,37; 95% CI, 0,268-0,510;  $p < 0,0001$ ); jednakże uzyskane dotychczas wyniki wskazują na przewagę wnioskowanej interwencji nad BAT;
- szacowana mediana OS nie została jeszcze osiągnięta w żadnej z leczonych grup; podczas długoterminowej obserwacji oczekuje się, że wyższy ORR w przypadku ruksolitynibu znacznie wydłuży OS w porównaniu z BAT;

- więcej pacjentów leczonych ruksolitynibem osiągnęło klinicznie istotną poprawę w zakresie ogólnego i narządowego obciążenia objawami choroby (24,2% w porównaniu z 11,0%), co oceniono za pomocą zmodyfikowanej skali objawów Lee (mLSS);
- numerycznie większą poprawę jakości życia w kwestionariuszu EQ-5D-5L zaobserwowano u pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z pacjentami leczonymi BAT [1], [30].

Najczęstszymi (występującymi u  $\geq 10\%$  pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego do 24. tygodnia były małopłytkowość (15,2% w grupie ruksolitynibu i 10,1% w grupie kontrolnej - BAT) oraz niedokrwistość (odpowiednio 12,7% i 7,6%). Częstość występowania infekcji i reaktywacji wirusa cytomegalii była podobna w obu grupach [1], [30].

Szczegółowe informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

Na uwagę zasługuje również forma podania ruksolitynibu – w postaci tabletek doustnych, które w przeciwieństwie do niektórych terapii stosowanych w leczeniu aGvHD lub cGvHD (np. rytuksymabu i infliksymabu podawanych dożylnie [112], [115] czy fotoferezy pozaustrojowej [91]), nie wymagają udania się do placówki służby zdrowia i podania przez personel medyczny.

**Podsumowując, stosowanie ruksolitynibu w populacji ogólnej pacjentów, z zarówno ostrą jak i przewlekłą GvHD wiąże się z wyższą skutecznością kliniczną w porównaniu z aktywnym komparatorem – innymi, najczęściej standardowo stosowanymi terapiami. Wysoka skuteczność kliniczna analizowanej interwencji znajduje odzwierciedlenie w znacznej redukcji objawów choroby oraz zwiększeniu szansy na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Profil bezpieczeństwa ruksolitynibu jest akceptowalny i dobrze poznany w toku wieloletnich badań w populacjach pacjentów, w tym z innymi chorobami związanymi z układem krwiotwórczym (mielofibroza, czerwienica prawdziwa). Sposób podania ruksolitynibu, w postaci tabletek, jest komfortowy dla pacjentów, eliminuje potrzebę podróżowania i obciążania pracowników służby zdrowia.**

#### **4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej (ruksolitynib, produkt leczniczy Jakavi®), stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie



kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego, brano pod uwagę: zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania, populację docelową oraz finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych). Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [11] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [10], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

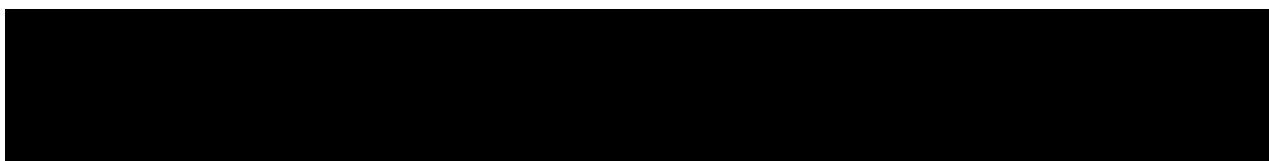
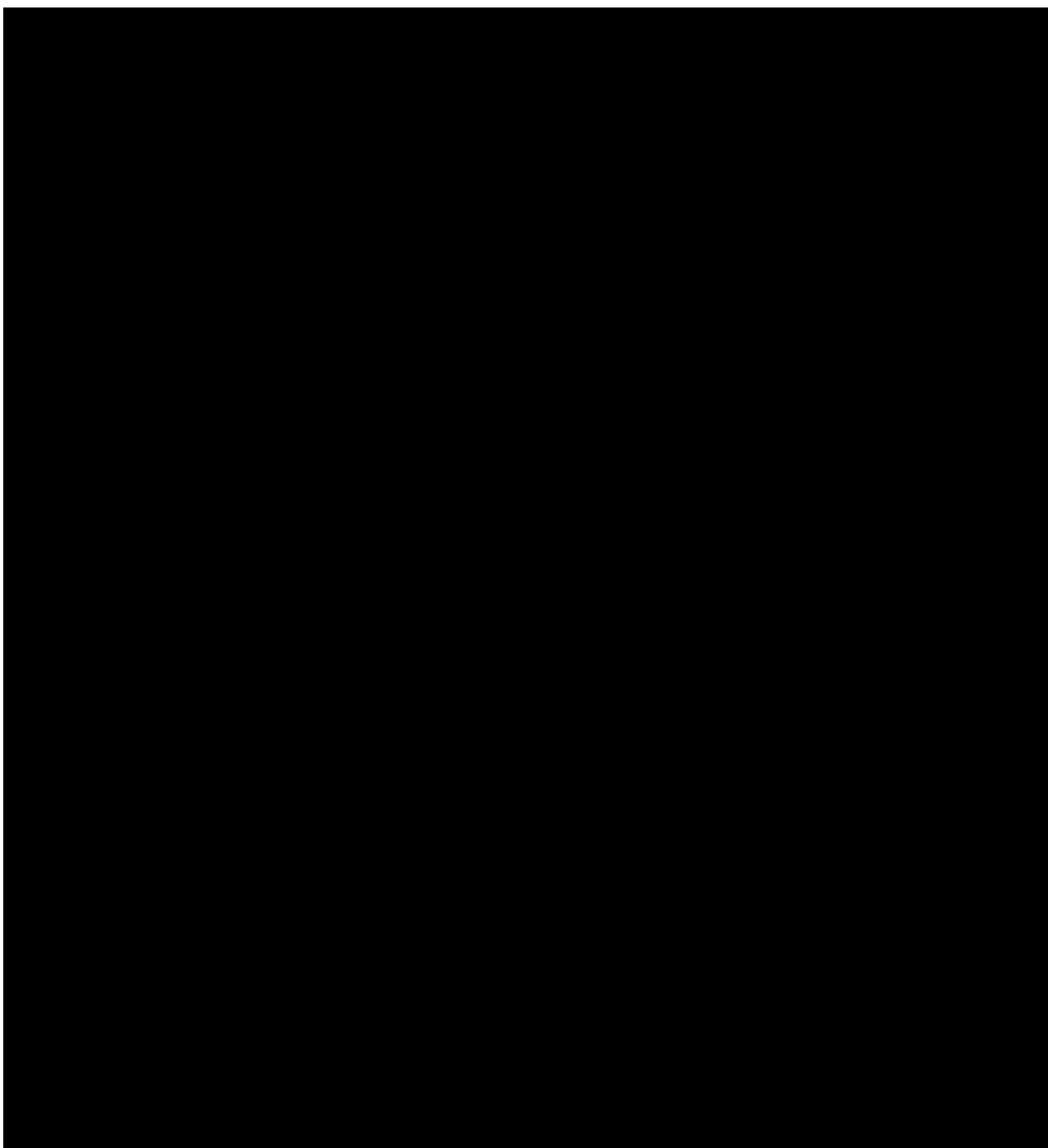
#### **4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)**

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 roku [11], w pierwszej kolejności powinna być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być: wykaz świadczeń gwarantowanych, analizy rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi lub rejestry.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi [10]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [10].

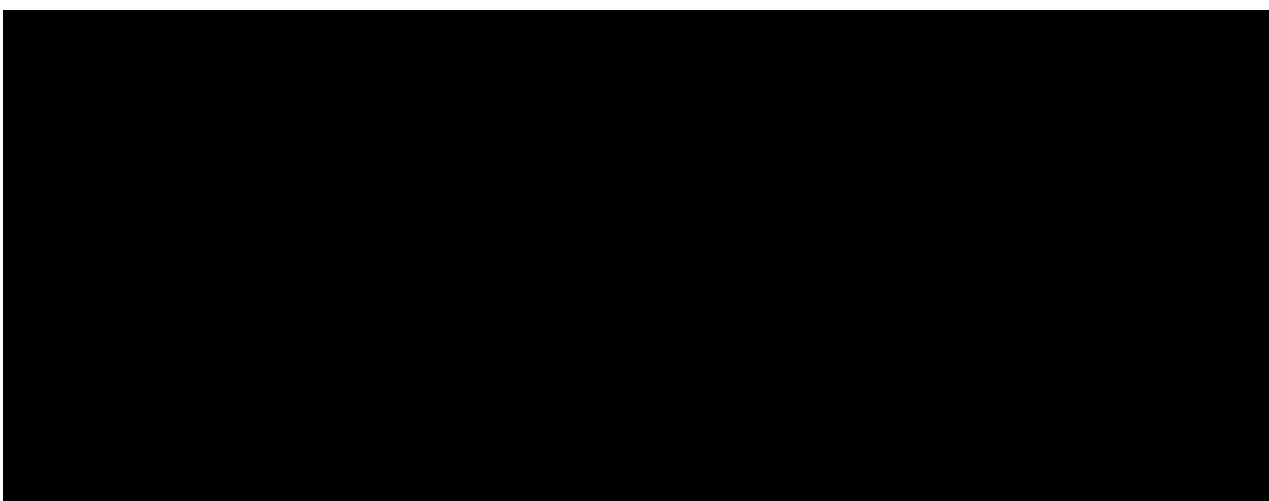
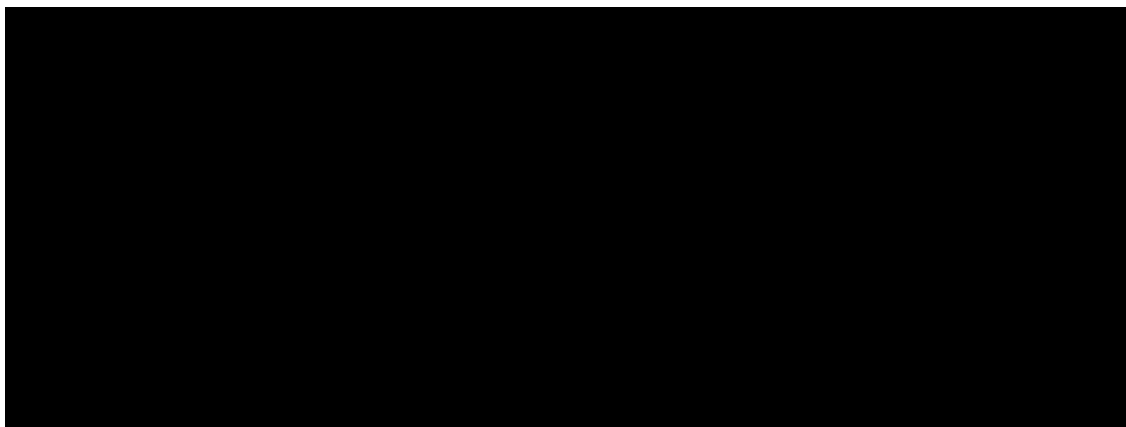
Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej [4], [6], [7], [7], [15] (por. rozdz. 2.6) wskazują, że dobór leków u pacjentów z aGvHD czy cGvHD po niepowodzeniu GKS, powinien być przeprowadzony indywidualnie, a sposoby postępowania mogą się różnić pomiędzy poszczególnymi ośrodkami klinicznymi. Wymieniane są liczne opcje możliwe do zastosowania, przy czym wytyczne nie preferują szczególnie w tym zakresie żadnej z opcji - zatem można uznać, że należy zastosować najlepszą dostępną terapię (ang. *best available therapy*, BAT).

#### **Terapie stosowane w praktyce w leczeniu GvHD w Polsce**

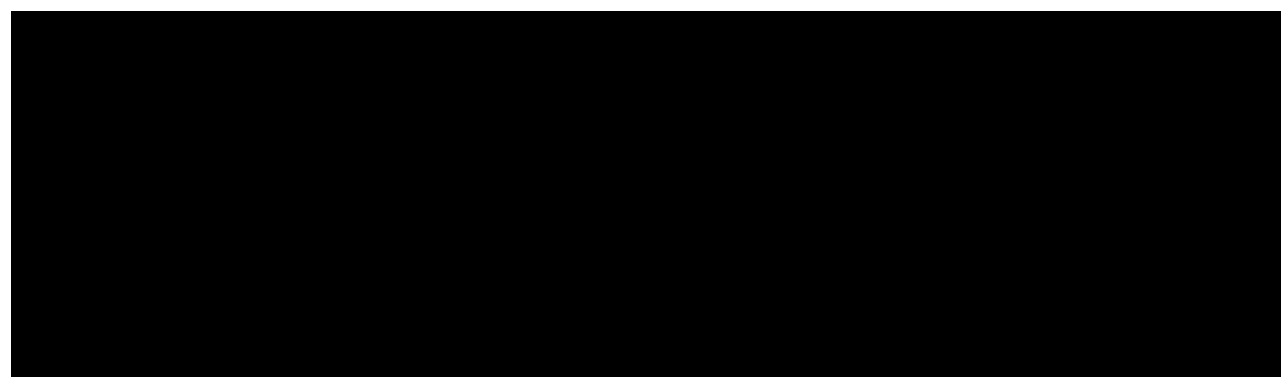


---

<sup>1</sup> Opcja wskazana przez co najmniej 2 ekspertów.



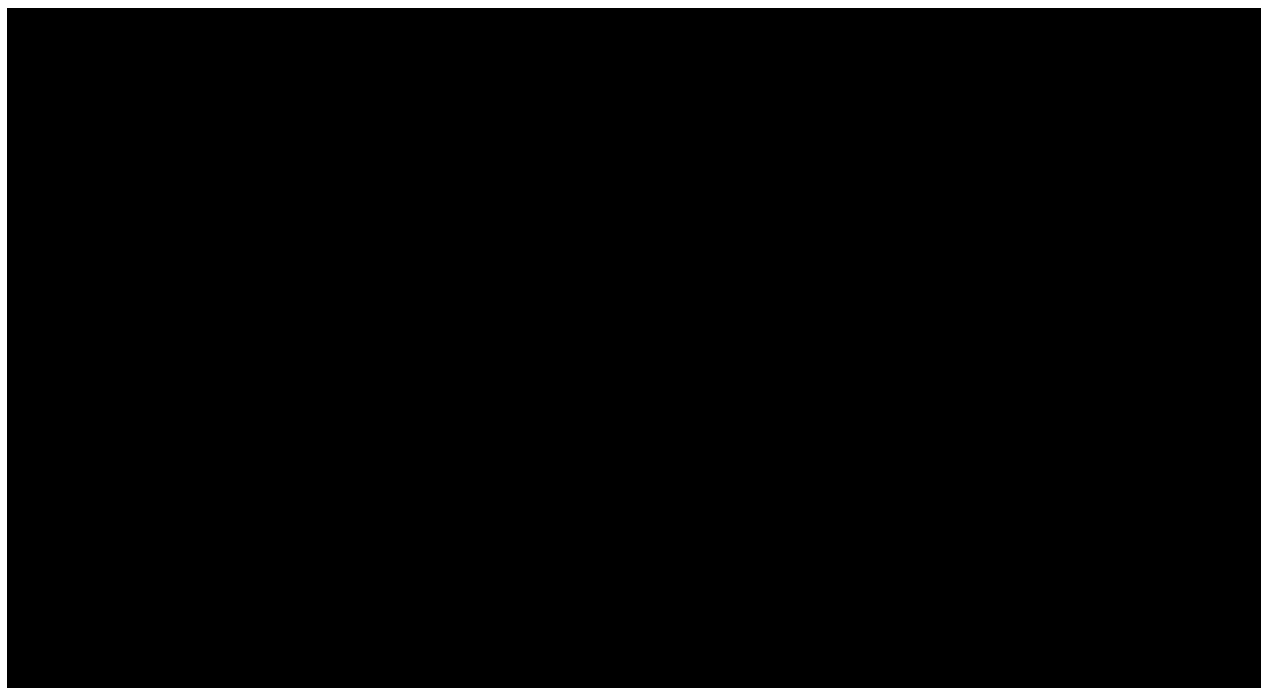
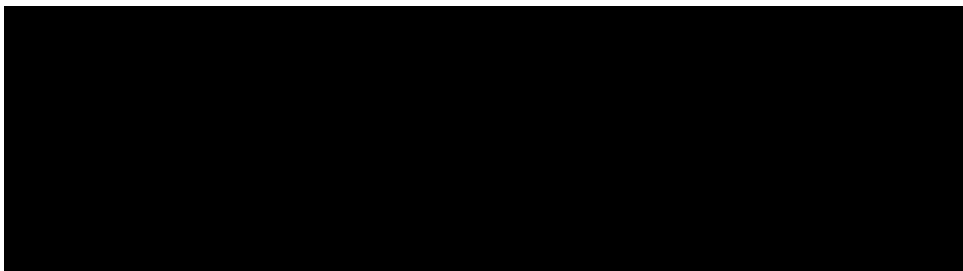
**Zatem jako najodpowiedniejsze komparatory dla ruksolitynibu w populacji pacjentów z aGvHD uznano następujące terapie refundowane i stosowane w Polsce w ramach BAT: globulinę antytymocytarną, fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, etanercept i infliksymab<sup>2</sup>. Należy zaznaczyć, że wymienione opcje w wysokim stopniu pokrywają się z BAT zastosowaną w ramach grupy kontrolnej w badaniu dla ruksolitynibu - REACH2 (por. rozdz. 3) [31].**



---

<sup>2</sup> Etanercept i infliksymab prawdopodobnie rozliczane/finansowane są pośrednio tj. w ramach hospitalizacji pacjenta lub za zgodą





**Zatem jako najodpowiedniejsze komparatory dla ruksolitynibu w populacji pacjentów z cGvHD uznano następujące terapie stosowane i refundowane w Polsce w ramach BAT: fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, imatynib, ibrutynib<sup>4</sup> i rytuksymab. Należy zaznaczyć, że wymienione opcje w wysokim stopniu pokrywają się z BAT zastosowaną w ramach grupy kontrolnej w badaniu dla ruksolitynibu – REACH3 [30] (por. rozdz. 3).**

Informacje o komparatorach dotyczące dawkowania, zarejestrowanych wskazań oraz innych istotnych informacji przedstawiono w aneksie w rozdziale 9.2.

**Podsumowując, w leczeniu pacjentów z GvHD, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie GKS, za najodpowiedniejsze komparatory, stosowane w ramach najlepszej dostępnej terapii (BAT) wybrano:**

---

<sup>4</sup> Imatynib i ibrutynib prawdopodobnie rozliczane/finansowane są pośrednio tj. w ramach hospitalizacji pacjenta lub za zgodą płatnika (por. rozdz. 2.5.3).

- **w subpopulacji z aGvHD - globulinę antytymocytarną, fotoferę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, etanercept i infliksymab;**
- **w subpopulacji z cGvHD - fotoferę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, imatynib, ibrutynib i rytuksymab.**

**Zostanie zachowana zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.**

## **5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)**

Celem leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi jest redukcja objawów choroby i wydłużenie przeżycia pacjenta, zatem do istotnych ocenianych punktów końcowych zaliczono:

a) w zakresie skuteczności klinicznej:

- odpowiedź na leczenie (np. całkowita, bardzo dobra częściowa odpowiedź, częściowa odpowiedź, stabilizacja choroby, brak odpowiedzi);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- czas do niepowodzenia leczenia;
- czas do nawrotu lub progresji choroby podstawowej, będącej przyczyną wykonania przeszczepu;
- przeżycie całkowite – w tym czas do zgonu z jakichkolwiek przyczyn oraz czas do zgonu z przyczyn innych niż progresja choroby podstawowej, będącej przyczyną wykonania przeszczepu;
- przeżycie wolne od niepowodzenia terapii;
- zmiana nasilenia objawów choroby w obrębie poszczególnych narządów/organów;
- przejście aGvHD w postać przewlekłą GvHD (dotyczy badań dedykowanych aGvHD);
- redukcję dawki stosowanych jednocześnie leków immunosupresyjnych (głównie glikokortykosteroidów);
- konieczność zastosowania dodatkowych terapii ogólnoustrojowych z powodu choroby;
- ocenę zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*, HR-QoL);

b) w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:

- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), o dużym natężeniu (ang. *severe*), w tym związanych z zastosowanym leczeniem;
- wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia zgonu.

Nie ustalono dotychczas jednoznacznie pierwszorzędowego punktu końcowego, będącego złotym standardem w badaniach dotyczących leczenia zarówno przewlekłej jak i ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [23], [24], [25], [26].

W konsensusie ekspertów *National Health Institute* (NIH) z 2009 roku [23], dotyczącym punktów końcowych w badaniach leków stosowanych w leczeniu aGvHD, zaznaczono, że **różnica przeżycia** między grupą eksperymentalną i kontrolną w badaniach w populacji pacjentów z GvHD dostarczyłaby przekonujących dowodów na korzyść kliniczną, ale wcześniejsze doświadczenia wskazują, że nawet duże różnice w odsetkach odpowiedzi mogą nie być wystarczające do zapewnienia korzyści w zakresie przeżycia wśród pacjentów z GvHD. Alternatywnie, **bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie**, która jest zbliżona do całkowitego ustąpienia objawów choroby, ma duże znaczenie jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych dotyczących leczenia ostrej GvHD [23]. Ocena odpowiedzi w 28 dniu po rozpoczęciu leczenia jest odpowiednia dla pierwszorzędowego punktu końcowego w aGvHD, ale można rozważyć późniejsze punkty czasowe. Dodatkowym użytecznym punktem końcowym może być **ocena trwałej odpowiedzi na leczenie** dla nowych terapii. Z uwagi na fakt, że podstawę leczenia I linii GvHD stanowią glikokortykosteroidy, które wiążą się z ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych, ocena **redukcji konieczności ich stosowania/dawkowania**, w połączeniu z oceną innych punktów końcowych z zakresu skuteczności, może stanowić ważny element oceny skuteczności leku [23].

Zgodnie z kryteriami NIH dla przewlekłej GvHD, **kategorie odpowiedzi to odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR) i brak odpowiedzi (brak zmiany, odpowiedź mieszana, progresja)**. Aby lepiej ocenić korzyści z częściowej odpowiedzi na leczenie, czasami konieczne jest wykazanie poprawy w najcięższych objawach cGvHD i poprawy w dwóch kategoriach nasilenia w 4-punktowej skali, mierzonej po 6–12 miesiącach od rozpoczęcia nowego leczenia [26].

**Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.**

## 6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU CHOROBY PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI

### 6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej tj. ruksolitynibu oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) w leczeniu pacjentów z przewlekłą lub ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi.

**Tabela 12. Oceniana interwencja wnioskowana (ruksolitynib) oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (marzec 2022 roku).**

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>Ruksolitynib</b> (produkt leczniczy Jakavi®)  [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [87]	Brak opinii [87]	Brak opinii [87]
<b>Rytuksymab</b> [komparator]	Brak opinii [87]	<b>Opinia nr 233/2020 z dnia 21 września 2020 roku [88]</b>  Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 10 mg/ml, we wskazaniu: przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD-10: T86.0).	<b>Opinia nr 116/2020 z dnia 21 września 2020 r. [89]</b>  Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD10:T86.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, pod warunkiem zastosowania najtańszego preparatu rytuksymabu spośród dostępnych



6.1. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
			<p>w Polsce.</p> <p>Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: przewlekła ciężka choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ICD10:T86.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).</p>
<b>Fotofereza pozaustrojowa [komparator]</b>	Brak opinii [87]	<p><b>Stanowisko nr 94/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. [90]</b></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [GvHD] odpornej na kortykosteroidy z wykorzystaniem fotoferezy pozaustrojowej [ECP]”, jako świadczenia gwarantowanego w zakresie leczenia szpitalnego, na okres 3 lat.</p>	<p><b>Rekomendacja nr 71/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. [91]</b></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [GvHD] odpornej na kortykosteroidy z wykorzystaniem fotoferezy pozaustrojowej [ECP]”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie leczenia szpitalnego na okres 3 lat, pod warunkiem prowadzenia centralnego rejestru, umożliwiającego ponowną ocenę zasadności finansowania procedury po upływie tego okresu.</p>
<b>Metotreksat, mykofenolan mofetylu, imatynib, ibrutynib, globulina antytymocytarna, etanercept, ewerolimus, infliksymab [komparator]</b>	Brak opinii [87]	Brak opinii [87]	Brak opinii [87]

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

## 6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (ruksolitynib, tabletki) oraz aktywnych komparatorów stosowanych u pacjentów z ostrą lub przewlekłą

chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Ocena interwencja wnioskowana (ruksolitynib) oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych w leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (marzec 2022 roku).**

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	<b>Ruksolitynib</b> [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [92]	-
	<b>Metotreksat, mykofenolan mofetylu, imatynib, ibrutynib, globulina antytymocytna, etanercept, infliksymab, rytuksymab, fotofereza pozaustrojowa</b> [komparatory]	Brak rekomendacji [92]	-
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	<b>Ruksolitynib</b> [Interwencja wnioskowana]	<b>Ocena w toku [94]</b> CADTH prowadzi ocenę stosowania ruksolitynibu u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, oporną na glikokortykosteroidy. Spodziewany termin publikacji: brak danych, ocena w toku	Czerwiec 2022
		<b>Ocena w toku [95]</b> CADTH prowadzi ocenę stosowania ruksolitynibu u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, z nieodpowiednią odpowiedzią na glikokortykosteroidy lub inne terapie systemowe. Spodziewany termin publikacji: brak danych, ocena w toku.	Czerwiec 2022
	<b>Ibrutynib</b> [komparator]	<b>Brak rekomendacji [96]</b> CADTH nie przeprowadziło oceny zastosowania ibrutynibu w leczeniu przewlekłej GvHD, ponieważ zgłoszenie nie zostało złożone przez producenta.	Sierpień 2019
	<b>Metotreksat, mykofenolan mofetylu, imatynib, globulina antytymocytna, etanercept, infliksymab, rytuksymab, fotofereza pozaustrojowa</b> [komparatory]	Brak rekomendacji [93]	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	<b>Ruksolitynib</b> [Interwencja wnioskowana]	<b>Brak rekomendacji [97]</b> NICE zawiesza ocenę stosowania ruksolitynibu u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, oporną na glikokortykosteroidy, z uwagi na brak dokumentacji złożonej przez Sponsora.	Grudzień 2020
		<b>Brak rekomendacji [98]</b> NICE zawiesza ocenę stosowania ruksolitynibu u pacjentów w wieku 12 lat i starszych z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi.	Listopad 2020

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
		gospodarzowi, oporną na glikokortykosteroidy, z uwagi na brak dokumentacji złożonej przez Sponsora.	
	<p><b>Metotreksat, mykofenolan mofetylu, imatynib, ibrutynib, globulina antytymocytna, etanercept, infliksymab, rytuksymab, fotofereza pozaustrojowa</b></p> <p><b>[komparatory]</b></p>	<p><b>Brak rekomendacji [97]</b></p> <p>Jedynie w przypadku <b>ibrutynibu</b> NICE został poproszony o przeprowadzenie oceny ibrutynibu z kortykosteroidami w przypadku nieleczzonej przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Po zaproszeniu zainteresowanych strony do odpowiedzi na pisemne konsultacje dotyczące zakresu projektu i do wzięcia udziału w warsztatach dotyczących ustalania zakresu tej oceny. Po aktualizacji od firmy, która wprowadziła na rynek ibrutynib, NICE nie będzie postępować w zakresie określania zakresu. Konsultacje dotyczące zakresu projektu dobiegną końca, a warsztaty zaplanowane na poniedziałek 12 października 2020 r. zostały odwołane [99].</p>	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)	<p><b>Ruksolitynib</b></p> <p><b>[Interwencja wnioskowana]</b></p>	Brak rekomendacji [100]	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)	<p><b>Metotreksat, mykofenolan mofetylu, imatynib, ibrutynib, globulina antytymocytna, etanercept, infliksymab, rytuksymab, fotofereza pozaustrojowa</b></p> <p><b>[komparatory]</b></p>	Brak rekomendacji [100]	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	<p><b>Ruksolitynib</b></p> <p><b>[Interwencja wnioskowana]</b></p>	Brak rekomendacji [101]	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	<p><b>Metotreksat, mykofenolan mofetylu, imatynib, ibrutynib, globulina antytymocytna, etanercept, infliksymab, rytuksymab, fotofereza pozaustrojowa</b></p> <p><b>[komparatory]</b></p>	Brak rekomendacji [101]	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	<p><b>Ruksolitynib</b></p> <p><b>[Interwencja wnioskowana]</b></p>	<p><b>Pozytywna rekomendacja [102]</b></p> <p>HAS wydał pozytywną rekomendację odnoszącą się do stosowania ruksolitynibu w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego.</p> <p>Ten produkt leczniczy należy do kategorii produktów leczniczych wydawanych na receptę szpitalną, zarezerwowanych dla: specjalistów hematologów lub lekarzy kompetentnych w zakresie chorób krwi.</p>	Marzec 2022

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
	<b>Fotofereza pozaustrojowa</b> <b>[komparator]</b>	<b>Pozytywna rekomendacja [104]</b> HAS wydał pozytywną rekomendację finansową odnoszącą się do finansowania fotochemioterapii [fotoferezy] pozaustrojowej w szeregu wskazań, w tym w leczeniu GvHD	Marzec 2010
	<b>Metotreksat, mykofenolan mofetylu, imatynib, ibrutynib, globulina antytymocytna, etanercept, infliksymab, rytuksymab,</b> <b>[komparatory]</b>	Brak rekomendacji [102]	-
<b>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)</b>	<b>Ruksolitynib</b> <b>[Interwencja wnioskowana]</b>	Brak rekomendacji [105]	-
	<b>Metotreksat, mykofenolan mofetylu, imatynib, ibrutynib, globulina antytymocytna, etanercept, infliksymab, rytuksymab, fotofereza pozaustrojowa</b> <b>[komparatory]</b>	Brak rekomendacji [105]	-
<b>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</b>	<b>Ruksolitynib</b> <b>[Interwencja wnioskowana]</b>	Brak rekomendacji [106]	-
	<b>Metotreksat, mykofenolan mofetylu, imatynib, ibrutynib, globulina antytymocytna, etanercept, infliksymab, rytuksymab, fotofereza pozaustrojowa</b> <b>[komparatory]</b>	Brak rekomendacji [106]	-

NHS – ang. *National Health Service*, Narodowa Służba Zdrowia.

Jak dotychczas (marzec 2022) większość światowych agencji oceny technologii medycznych (PBAC, CADTH, NICE, SMC, AWMSH, G-BA czy SBU) nie wydała opinii w sprawie finansowania ruksolitynibu w leczeniu GvHD, co wynika z faktu, że lek ten uzyskał dopuszczenie do obrotu w rozpatrywanym wskazaniu na terenie Unii Europejskiej w 2022 roku. Jedynie francuski HAS wydał pozytywną rekomendację odnoszącą się do stosowania ruksolitynibu w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego [102]. Z kolei kanadyjska agencja CADTH [94], [95] prowadzi aktualnie (czerwiec) ocenę zasadności finansowania ruksolitynibu w GvHD.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi® (ruksolitynib). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_pl.pdf) (maj 2022)
- [2] Proponowany program lekowy "Leczenie ruksolitynibem pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)".
- [3] Szlasa W, Bis G, Sondaj K i wsp. Molecular mechanism of graft-versus-host-disease and its clinical consequences [Molekularne podstawy choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i jego kliniczne konsekwencje]. *Postępy Biologii Komórki* 2019, 46(2): 193-204.
- [4] PTOK 2020. Giebel S. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_3.1.%20Przeszczepienie\\_krwiotworczych\\_komorek\\_macierzystych\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_3.1.%20Przeszczepienie_krwiotworczych_komorek_macierzystych_200520.pdf) (marzec 2022)
- [5] Vaillant J, Modi P, Mohammadi O. Graft Versus Host Disease. [Updated 2021 Oct 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538235/> (marzec 2022)
- [6] Ponce DM, Politikos I, Alousi A i wsp. Guidelines for the Prevention and Management of Graft-versus-Host Disease after Cord Blood Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy* 27 (2021) 540-544.
- [7] Penack O, Marchetti M, Ruutu T i wsp. Phrophylaxis and management of graft versus host disease after steam-cell transplantation for haematological malignances: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet hematology* (2020), 7: e157-e167.
- [8] European Society for Blood and Marrow Transplantation. The EBMT Handbook. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. 2019. [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019\\_Book\\_TheEBMTHandbook.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf)
- [9] Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ICD-10 wersja z 2019 roku. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/T86.0> (marzec 2022).
- [10] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D202100074.pdf> (marzec 2022).
- [11] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (marzec 2022)
- [12] NHS 2020. Guidelines for Diagnosis and Management of Cutaneous Graft-Versus-Host Disease. <http://nssg.oxford-haematology.org.uk/bmrt/gvhd/B-2-7c-diagnosis-and-management-cutaneous-gvhd.pdf> (marzec 2022)
- [13] Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 373 (9674): 1550-1561. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2735047/pdf/nihms-115970.pdf>
- [14] NHS. Clinical Commissioning Policy: Treatments for Graft versus Host Disease (GvHD) Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/gvhd-heamatopoietic-stem-cell.pdf>
- [15] NCCN - CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY. Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(5):599-634.
- [16] Zaucha J, Hellman A. W: Gajewski P. (red.). Przeszczepianie komórek krwiotwórczych. w *Interna Szczeklika 2017. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017: 1912.*
- [17] Wyniki ankiet dotyczących epidemiologii GvHD i terapii stosowanych w Polsce w leczeniu GvHD, skierowanych do ekspertów.
- [18] Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol* 2012; 12 (6): 443-458.
- [19] Markey KA, MacDonald KP, Hill GR. The biology of graft-versus-host disease: experimental systems instructing clinical practice. *Blood* 2014; 124 (3): 354-362.

- [20] Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. *Anticancer Res* 2017; 37 (4): 1547-1555.
- [21] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M i wsp. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 389-401.e381.
- [22] Rzepecki P, Gawroński K, Młot B i wsp. Leczenie sterydoopornej ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2011, 9 (4): 253-263.
- [23] Martin PJ, Bachier CR, Klingemann HG i wsp. Endpoints for Clinical Trials Testing Treatment of Acute Graft-versus-host Disease: A Consensus Document. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 July; 15(7): 777. doi:10.1016/j.bbmt.2009.03.012.
- [24] Harris AC, Young R, Devine S i wsp. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 4-10.
- [25] Martin PJ, Storer BE i wsp. An endpoint associated with clinical benefit after initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2017; 130 (3): 360-367. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520473/> (marzec 2022)
- [26] Pusic I, Pavletic SZ. Challenges in Conducting Studies in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Clinical Hematology International* 2019, 1(1): 36–44. <https://www.atlantis-press.com/journals/chi/125905876/view> (marzec 2022)
- [27] FDA <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ruxolitinib-acute-graft-versus-host-disease> (marzec 2022)
- [28] FDA <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ruxolitinib-chronic-graft-versus-host-disease>
- [29] FDA [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/202192s023lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202192s023lbl.pdf) (marzec 2022)
- [30] Zeiser R, Poverelli N, Ram R i wsp. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med.* 2021;385(3):228-238.
- [31] Zeiser R, von Bubnof N, Butler J i wsp. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2020; 382:1800-1810.
- [32] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002584-33/results> (marzec 2022)
- [33] Kim SJ, Lee JW, Jung CW i wsp. Weekly rituximab followed by monthly rituximab treatment for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: results from a prospective, multicenter, phase II study. *Haematologica* 2010; 95 (11): 1935-1942.
- [34] Lee SJ, Wolff D, Kitko C i wsp. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:984–999.
- [35] Dignan FL, Aguilar S, Scarisbrick JJ i wsp. Impact of extracorporeal photopheresis on skin scores and quality of life in patients with steroid-refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (5): 704-708.
- [36] Wolff D, Fatobene G, Rocha V i wsp. Steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: treatment options and patient management. *Bone Marrow Transplantation* (2021) 56: 2079–2087; [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8410585/pdf/41409\\_2021\\_Article\\_1389.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8410585/pdf/41409_2021_Article_1389.pdf) (marzec 2022)
- [37] Shouval R, Fein JA, Labopin M i wsp. Outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched and alternative donors: a European Society for Blood and Marrow Transplantation registry retrospective analysis. *Lancet Haematol* 2019, 6(11):e573-e584.
- [38] Khoury HJ, Wang T, Hemmer MT i wsp. Improved survival after acute graft-versus-host disease diagnosis in the modern era. *Haematologica* 2017; 102 (5): 958-966.
- [39] Westin JR, Saliba RM, De Lima M i wsp. Steroid-Refractory Acute GVHD: Predictors and Outcomes. *Adv Hematol* 2011 601953.
- [40] Jamani K, Russell JA, Daly A i wsp. Prognosis of grade 3-4 acute GVHD continues to be dismal. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (10): 1359-1361.

- [41] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-lutego-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-na-1-marca-2023-r>
- [42] Shokouhi S, Bray S, Bakhtiyari S i wsp. Effects of aGVHD and cGVHD on Survival Rate in Patients with Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2015; 9 (3): 112-121.
- [43] Cho BS, Lee SE, Song HH i wsp. Graft-versus-tumor effect according to type of graft-versus-host disease defined by National Institutes of Health consensus criteria and associated outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18 (7): 1136-1143.
- [44] EPAR Jakavi [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jakavi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jakavi-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [45] Malard F, Huang XJ, Sim JP. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Leukemia* (2020) 34:1229–1240.
- [46] Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL i wsp. EBMT–NIH–CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment *Bone Marrow Transplantation* 2018; 53, pages 1401–1415. <https://www.nature.com/articles/s41409-018-0204-7> (marzec 2022)
- [47] El-Jawahri AR, Jacobs J, Waldman L i wsp. The Association between Physical Functioning, Symptom Burden, and Coping Strategies with Quality of Life (QOL) in Patients with Chronic Graft-Versus-Host Disease (cGVHD). *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2019; 25 (3): S382.
- [48] Wong FL, Francisco L, Togawa K i wsp. Long-term recovery after hematopoietic cell transplantation: predictors of quality-of-life concerns. *Blood* 2010; 115 (12): 2508-2519.
- [49] Pidala J, Kurland B, Chai X, i wsp. Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood* 2011; 117 (17): 4651-4657.
- [50] Pidala J, Kim J, Anasetti C i wsp. The global severity of chronic graft-versus-host disease, determined by National Institutes of Health consensus criteria, is associated with overall survival and non-relapse mortality. *Haematologica* 2011; 96 (11): 1678-1684.
- [51] Olivieri A, Cimminiello M, Corradini P i wsp. Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GVHD. *Blood* 2013; 122 (25): 4111-4118.
- [52] Berger M, Albiani R, Sini B, Fagioli F. Extracorporeal photopheresis for graft-versus-host disease: the role of patient, transplant, and classification criteria and hematologic values on outcome-results from a large single-center study. *Transfusion* 2015; 55 (4): 736-747.
- [53] Rosenberg AR, Syrjala KL, Martin PJ i wsp. Resilience, health, and quality of life among long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 2015; 121 (23): 4250-4257.
- [54] Mitchell SA, Leidy NK, Mooney KH i wsp. Determinants of functional performance in long-term survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *Bone Marrow Transplant* 2010; 45 (4): 762-769.
- [55] Valkova V, Jircikova J, Trnkova M i wsp. The quality of life following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - a multicenter retrospective study. *Neoplasma* 2016; 63 (5): 743-751.
- [56] Saidu NEB, Bonini3 C, Dickinson A i wsp. New Approaches for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Current Status and Future Directions *Front. Immunol.* 11:578314. doi: 10.3389/fimmu.2020.578314
- [57] Niederwieser D, Baldomero H, Szer J i wsp. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (6): 778-785.
- [58] Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol* 2012; 12 (6): 443-458.
- [59] Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C i wsp. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (7): 1651-1664.



- [60] D'Souza A, Fretham C. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2018. <http://www.cibmtr.org> (marzec 2022)
- [61] Jagasia M, Arora M, Flowers ME i wsp. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012; 119 (1): 296-307.
- [62] Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M i wsp. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials. *Immunotherapy* 2018; 10 (5): 391-402.
- [63] Lazaryan A, Weisdorf DJ, DeFor T i wsp. Risk Factors for Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Umbilical Cord Blood and Matched Sibling Donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (1): 134-140.
- [64] Holtan SG, DeFor TE, Lazaryan A i wsp. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2015; 125 (8): 1333-1338.
- [65] Jaglowski SM, Devine SM. Graft-versus-host disease: why have we not made more progress? *Curr Opin Hematol* 2014; 21 (2): 141-147.
- [66] Renteria AS, Ferrara JLM, Levine JE. Acute Graft Versus Host Disease. *Mount Sinai Expert Guides* 2019; 412-419. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119189596.ch38> (marzec 2022)
- [67] Magenau J, Reddy P. Next generation treatment of acute graft-versus-host disease. *Leukemia* 2014; 28 (12): 2283-2291.
- [68] Magenau J, Runaas L, Reddy P. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2016; 173 (2): 190-205.
- [69] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M i wsp. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 389-401.e381.
- [70] Bachier CR, Aggarwal SK, Hennegan K i wsp. Epidemiology and Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease Post-Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A US Claims Analysis. *Transplant Cell Ther* 2021; 27 (6): 504 e501-504 e506.
- [71] Socie G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2014; 124 (3): 374-384.
- [72] Arai S, Arora M, Wang T i wsp. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (2): 266-274.
- [73] POLTRANSPLANT. Biuletyn informacyjny 2021; 1(30). [https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn\\_2021\\_www.pdf](https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2021_www.pdf) (marzec 2022)
- [74] POLTRANSPLANT. Biuletyn informacyjny 2009 [http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2009/BIULETYN\\_2009\\_s.pdf](http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2009/BIULETYN_2009_s.pdf)
- [75] MabThera raport AOTMiT [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/195/RPT/WT.422.2.2020\\_MabThera\\_cGVHD.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/195/RPT/WT.422.2.2020_MabThera_cGVHD.pdf) (marzec 2022)
- [76] Jones CA, Fernandez L, Weimersheimer P i wsp. Estimating the burden of cost in chronic graft-versus-host disease: a human capital approach. *JHEOR* 2016; 4 (2): 113-118.
- [77] Wulff-Burchfield EM, Jagasia M, Savani BN i wsp. Long-term follow-up of informal caregivers after allo-SCT: a systematic review. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48 (4): 469-473.
- [78] Norberg A, Mellgren K, Winiarski J, Forinder U. Relationship between problems related to child late effects and parent burnout after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Transplantation* 2014; 18 (3): 302-309.
- [79] Jones CA, Fernandez L, Mesa OA, Weimersheimer P, Peters C. Burden of cost in chronic graft versus host disease following hematopoietic stem cell transplantation: predictions for the next decade. *Value Health* 2015; 18 (7): A842.
- [80] Dignan FL, Potter MN, Ethell ME i wsp. High readmission rates are associated with a significant economic burden and poor outcome in patients with grade III/IV acute GvHD. *Clin Transplant* 2013; 27 (1): E56-63.
- [81] Saito AM, Cutler C, Zahrieh D i wsp. Costs of allogeneic hematopoietic cell transplantation with high-dose regimens. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14 (2): 197-207.
- [82] Yu J, Lal L, Anderson A i wsp. Healthcare resource utilization and costs associated with acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2020;28(11):5491-5499.

- [83] Svahn BM, Remberger M, Alvin O i wsp. Increased costs after allogeneic haematopoietic SCT are associated with major complications and re-transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47 (5): 706-715.
- [84] Esperou H, Brunot A, Roudot-Thoraval F i wsp. Predicting the costs of allogeneic sibling stem-cell transplantation: results from a prospective, multicenter, French study. *Transplantation* 2004; 77 (12): 1854-1858.
- [85] Ricci A, Jin Z, Satwani P. Health Care Utilization and Financial Impact of Acute Graft-Versus-Host Disease (aGVHD) Among Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation (alloHCT). *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2019; 25 (3): S243.
- [86] Schain F, Batyrbekova N, Liwing J i wsp. Real-world study of direct medical and indirect costs and time spent in healthcare in patients with chronic graft versus host disease. *The European Journal of Health Economics* 2021; 22: 169–180.
- [87] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <https://bipold.aotm.gov.pl/> (marzec 2022).
- [88] Rytuksymab Opinia Rady Przejrzystości nr 233/2020 z dnia 21 września 2020 roku [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/195/ORP/U\\_38\\_304\\_21092020\\_o\\_233\\_MabThera\\_rytuksymab\\_RDTL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/195/ORP/U_38_304_21092020_o_233_MabThera_rytuksymab_RDTL.pdf) (marzec 2022)
- [89] Rytuksymab Opinia nr 116/2020 z dnia 21 września 2020 r. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/195/REK/116\\_2020%20Mabthera.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/195/REK/116_2020%20Mabthera.pdf) (marzec 2022)
- [90] Fotoferaza pozaustrojowa - Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/094/SRP/U\\_17\\_273\\_130624\\_stanowisko\\_94\\_Fotoferaza.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/094/SRP/U_17_273_130624_stanowisko_94_Fotoferaza.pdf) (marzec 2022)
- [91] Fotoferaza pozaustrojowa – rekomendacja nr 71/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/094/REK/RP\\_71\\_2013\\_Fotoferaza.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/094/REK/RP_71_2013_Fotoferaza.pdf) (marzec 2022)
- [92] PBAC, <https://www.pbs.gov.au/pbs/home> (marzec 2022)
- [93] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/en> (marzec 2022).
- [94] CADTH Jakavi <https://www.cadth.ca/ruxolitinib> (czerwiec 2022)
- [95] CADTH Jakavi <https://www.cadth.ca/ruxolitinib-0> (czerwiec 2022)
- [96] CADTH <https://www.cadth.ca/ibrutinib> (marzec 2022)
- [97] NICE Jakavi <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10760> (marzec 2022)
- [98] NICE Jakavi <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10761> (marzec 2022)
- [99] NICE ibrutinib <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10722> (marzec 2022).
- [100] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (marzec 2022).
- [101] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/> (marzec 2022).
- [102] HAS <https://www.has-sante.fr/> (marzec 2022).
- [103] HAS ruksolitynib [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/decision\\_n\\_2022.0110dcsem\\_du\\_31\\_mars\\_2022\\_du\\_college\\_de\\_la\\_haute\\_autorite\\_de\\_sante\\_portant\\_autorisation\\_dacces\\_precoce\\_de\\_la.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/decision_n_2022.0110dcsem_du_31_mars_2022_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_portant_autorisation_dacces_precoce_de_la.pdf) (marzec 2022)
- [104] HAS fotoferaza [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-05/photochimotherapie\\_extracorporelle\\_documents\\_davis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-05/photochimotherapie_extracorporelle_documents_davis.pdf) (marzec 2022)
- [105] G-Ba <https://www.g-ba.de/> (marzec 2022).
- [106] SBU, <http://www.sbu.se/sv/> (marzec 2022).
- [107] ChPL Methotrexat-Ebewe [https://leki.urpl.gov.pl/files/26\\_MethotrexatEbewe.pdf](https://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf) (maj 2022)
- [108] ChPL CellCept <https://leki.urpl.gov.pl/files/CellCept.pdf> (maj 2022)
- [109] ChPL Rapamune [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138291/anx\\_138291\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138291/anx_138291_pl.pdf) (maj 2022)
- [110] ChPL Glivec [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information_pl.pdf) (maj 2022)
- [111] ChPL Imbruvica [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf) (maj 2022)

- [112] ChPL MabThera [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf) (maj 2022)
- [113] ChPL Thymoglobuline [chpl.com.pl/data\\_files/2012-12-13\\_thymoglobuline\\_spc\\_pl\\_2012-11-27.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-12-13_thymoglobuline_spc_pl_2012-11-27.pdf) (maj 2022)
- [114] ChPL Enbrel [http://chpl.com.pl/data\\_files/Enbrel.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/Enbrel.pdf) (maj 2022)
- [115] ChPL Remicade [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200409208252/anx\\_8252\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200409208252/anx_8252_pl.pdf) (maj 2022)
- [116] ChPL Certican [http://chpl.com.pl/data\\_files/2012-01-10\\_certican\\_chpl\\_clean.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2012-01-10_certican_chpl_clean.pdf)

## 8. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia z leczenia ruksolitynibem w ramach proponowanego programu lekowego [2].	13
Tabela 2. Czynniki ryzyka wystąpienia GvHD ze strony dawcy i biorcy przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych [22].	17
Tabela 3. Porównanie objawów ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [13].	18
Tabela 4. Klasyfikacja ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [16].	20
Tabela 5. Objawy przedmiotowe i podmiotowe przewlekłej GvHD [21].	21
Tabela 6. Skala do oceny nasilenia narządowego przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [16], [21].	24
Tabela 7. Dane dotyczące transplantacji komórek krwiotwórczych w Polsce w latach 2001-2007 [74].	30
Tabela 8. Epidemiologia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi w Polsce - podsumowanie opinii 7 ankietowanych ekspertów klinicznych [17].	31
Tabela 9. Zestawienie najnowszych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi opublikowanych od 2015 roku (marzec 2022).	40
Tabela 10. Sugerowane terapia ogólnoustrojowe dla pacjentów ze sterydooporną GvHD [kolejność alfabetyczna] [15].	48
Tabela 11. Opcje stosowane w praktyce Polsce w leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, w opinii 7 ankietowanych ekspertów klinicznych [17].	56
Tabela 12. Oceniana interwencja wnioskowana (ruksolitynib) oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (marzec 2022 roku).	61
Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana (ruksolitynib) oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych w leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (marzec 2022 roku).	63
Tabela 14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi® (ryksolitynib, tabletki) [1].	73
Tabela 15. Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z GvHD i małopłytkowością, neutropenią lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej.	74
Tabela 16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe® (metotreksat) i CellCept® (mykofenolan mofetylu).	79
Tabela 17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune® (sirolimus) i Glivec® (imatynib).	82
Tabela 18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica® (ibrutynib) i MabThera® (rytuksymab).	86
Tabela 19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Thymoglobuline® (globulina antytymocytarna) i Enbrel® (etanercept).	93
Tabela 20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade® (infliksymab) i informacje odnośnie procedury fotoferezy pozaustrojowej.	98
Tabela 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Certican® (ewerolimus).	102

### Spis rysunków

Rysunek 1. Rozpoznanie ostrej GvHD jako choroby klasycznej lub nawrotowej/przetrwałej/o późnym początku. cGvHD – przewlekła GvHD. Opracowane na podstawie danych z Jagasia i wsp. 2015 [21].	20
Rysunek 2. Przeszczepienia allogeniczne komórek krwiotwórczych w latach 2006-2020 – dane z biuletynu Poltransplant [73].	29
Rysunek 3. Schemat postępowania w skórnej postaci GvHD [12].	45

## 9. ANEKS

### 9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Jakavi®

Tabela 14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi® (ryksolitynib, tabletki) [1].

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana ruksolitynib (Jakavi®) tabletki
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej Kod ATC: L01EJ01
Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy	<p><u>Jakavi® 5 mg tabletki</u> Każda tabletki zawiera 5 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu). <i>Substancja pomocnicza o znanym działaniu:</i> Każda tabletki zawiera 71,45 mg laktozy jednowodnej.</p> <p><u>Jakavi® 10 mg tabletki</u> Każda tabletki zawiera 10 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu). <i>Substancja pomocnicza o znanym działaniu:</i> Każda tabletki zawiera 142,90 mg laktozy jednowodnej.</p> <p><u>Jakavi® 15 mg tabletki</u> Każda tabletki zawiera 15 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu). <i>Substancja pomocnicza o znanym działaniu:</i> Każda tabletki zawiera 214,35 mg laktozy jednowodnej.</p> <p><u>Jakavi® 20 mg tabletki</u> Każda tabletki zawiera 20 mg ruksolitynibu (w postaci fosforanu). <i>Substancja pomocnicza o znanym działaniu:</i> Każda tabletki zawiera 285,80 mg laktozy jednowodnej.</p> <p><u>Postać farmaceutyczna:</u> Tabletki.</p> <p>Jakavi® 5 mg tabletki - okrągłe, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o średnicy około 7,5 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L5” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.</p> <p>Jakavi® 10 mg tabletki - okrągłe, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o średnicy około 9,3 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L10” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.</p> <p>Jakavi® 15 mg tabletki - owalne, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o wymiarach około 15,0 x 7,0 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L15” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.</p> <p>Jakavi® 20 mg tabletki - podłużne, zakrzywione tabletki w kolorze od białego do prawie białego, o wymiarach około 16,5 x 7,4 mm, z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „L20” wytłoczonym po drugiej stronie tabletki.</p>
Mechanizm działania	<p>Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2 (dla enzymów JAK1 i JAK2 wartość IC<sub>50</sub> wynosi odpowiednio 3,3 nM oraz 2,8 nM). Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu odgrywających ważną rolę w procesie hemopoezy i funkcjonowaniu układu immunologicznego.</p> <p>Mielofibroza i czerwienica prawdziwa należą do nowotworów mieloproliferacyjnych, o których wiadomo, że są one związane z zaburzonym przesyłaniem sygnałów przez JAK1 and JAK2. Uważa się, że przyczyną tych zaburzeń jest duże stężenie krążących cytokin, które aktywują szlak JAK-STAT, występowanie mutacji polegających na nabyciu funkcji, takich jak JAK2V617F oraz stłumienie negatywnych mechanizmów regulacyjnych. U pacjentów z MF występuje dysregulacja przesyłania sygnałów z udziałem kinaz JAK, niezależnie od obecności mutacji JAK2V617F. Aktywację mutacji w JAK2 (V617F lub eksonie 12) stwierdza się u &gt;95% pacjentów z PV.</p> <p>Ruksolitynib hamuje ścieżkę sygnałową JAK-STAT oraz proliferację komórek w komórkowych modelach złośliwych nowotworów krwi zależnych od cytokin, a także komórek Ba/F3 niezależnych od cytokin dzięki ekspresji zmutowanego białka JAK2V61, przy wartościach IC<sub>50</sub> wahających się od 80 do 320 nM.</p> <p>Szlaki sygnałowe JAK-STAT odgrywają rolę w regulacji rozwoju, proliferacji i aktywacji kilku typów</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana									
	ruksolitynib (Jakavi®) tabletki									
	komórek układu immunologicznego ważnych dla patogenezy GvHD.									
Wskazania do stosowania	<p><u>Włóknienie szpiku (ang. Myelofibrosis -MF)</u> Produkt leczniczy Jakavi® jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.</p> <p><u>Czerwieńca prawdziwa (ang. Polycythaemia vera - PV)</u> Produkt leczniczy Jakavi® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.</p> <p><u>Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD)</u> Produkt leczniczy Jakavi® jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego.</p>									
	<p>Leczenie produktem leczniczym Jakavi® powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w podawaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi® należy wykonać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych.</p> <p>Pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych należy wykonywać co 2-4 tygodnie do czasu ustabilizowania dawki produktu leczniczego Jakavi®, a następnie w zależności od wskazań klinicznych</p> <p>Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi® w leczeniu czerwienicy prawdziwej (PV) oraz ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę.</p> <p><u>Modyfikacje dawki</u> Dawki można modyfikować w oparciu o skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku.</p> <p><u>Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi</u> Zmniejszenie dawki i czasowe przerwanie leczenia mogą być konieczne u pacjentów z GvHD i małopłytkowością, neutropenią lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej po standardowym leczeniu wspomagającym, obejmującym czynniki wzrostu, leczenie przeciwiinfekcyjne i przetoczenia. Zaleca się zmniejszenie dawki o jeden poziom (z 10 mg dwa razy na dobę do 5 mg dwa razy na dobę lub z 5 mg dwa razy na dobę do 5 mg raz na dobę). U pacjentów nietolerujących produktu leczniczego Jakavi® w dawce 5 mg raz na dobę leczenie należy przerwać. Szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w poniższej tabeli.</p>									
	<p><b>Tabela 15. Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z GvHD i małopłytkowością, neutropenią lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej.</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr laboratoryjny</th> <th>Zalecenia dotyczące dawkowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba płytek krwi &lt;20 000/mm<sup>3</sup></td> <td>Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Jakavi® o jeden poziom. Jeśli liczba płytek krwi wyniesie ≥20 000/mm<sup>3</sup> w ciągu siedmiu dni, dawkę można zwiększyć do dawki początkowej, w innym przypadku utrzymać zmniejszoną dawkę.</td> </tr> <tr> <td>Liczba płytek krwi &lt;15 000/mm<sup>3</sup></td> <td>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi® do czasu, gdy liczba płytek krwi wyniesie ≥20 000/mm<sup>3</sup>, następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.</td> </tr> <tr> <td>Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) ≥500/mm<sup>3</sup> do &lt;750/mm<sup>3</sup></td> <td>Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Jakavi® o jeden poziom. Wznowić podawanie od dawki początkowej, jeśli ANC &gt;1 000/mm<sup>3</sup>.</td> </tr> <tr> <td>Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych &lt;500/mm<sup>3</sup></td> <td>Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi® do czasu, gdy ANC wyniesie &gt;500/mm<sup>3</sup>, następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom. Jeśli ANC &gt;1 000/mm<sup>3</sup>, podawanie można wznowić od dawki początkowej.</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr laboratoryjny	Zalecenia dotyczące dawkowania	Liczba płytek krwi <20 000/mm <sup>3</sup>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Jakavi® o jeden poziom. Jeśli liczba płytek krwi wyniesie ≥20 000/mm <sup>3</sup> w ciągu siedmiu dni, dawkę można zwiększyć do dawki początkowej, w innym przypadku utrzymać zmniejszoną dawkę.	Liczba płytek krwi <15 000/mm <sup>3</sup>	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi® do czasu, gdy liczba płytek krwi wyniesie ≥20 000/mm <sup>3</sup> , następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.	Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) ≥500/mm <sup>3</sup> do <750/mm <sup>3</sup>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Jakavi® o jeden poziom. Wznowić podawanie od dawki początkowej, jeśli ANC >1 000/mm <sup>3</sup> .	Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych <500/mm <sup>3</sup>
Parametr laboratoryjny	Zalecenia dotyczące dawkowania									
Liczba płytek krwi <20 000/mm <sup>3</sup>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Jakavi® o jeden poziom. Jeśli liczba płytek krwi wyniesie ≥20 000/mm <sup>3</sup> w ciągu siedmiu dni, dawkę można zwiększyć do dawki początkowej, w innym przypadku utrzymać zmniejszoną dawkę.									
Liczba płytek krwi <15 000/mm <sup>3</sup>	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi® do czasu, gdy liczba płytek krwi wyniesie ≥20 000/mm <sup>3</sup> , następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.									
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) ≥500/mm <sup>3</sup> do <750/mm <sup>3</sup>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Jakavi® o jeden poziom. Wznowić podawanie od dawki początkowej, jeśli ANC >1 000/mm <sup>3</sup> .									
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych <500/mm <sup>3</sup>	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi® do czasu, gdy ANC wyniesie >500/mm <sup>3</sup> , następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom. Jeśli ANC >1 000/mm <sup>3</sup> , podawanie można wznowić od dawki początkowej.									

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana ruksolitynib (Jakavi®) tabletki	
	<p>Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej, bez GvHD w wątrobie</p>	<p>3,0 do 5,0 x GGN: Kontynuować podawanie produktu leczniczego Jakavi® od dawki zredukowanej o jeden poziom, do osiągnięcia wartości <math>\leq 3,0</math> x GGN.</p> <p>&gt;5,0 do 10,0 x GGN: Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi® na okres do 14 dni, do osiągnięcia wartości bilirubiny całkowitej <math>\leq 3,0</math> x GGN. Jeśli bilirubina całkowita <math>\leq 3,0</math> x GGN podawanie można wznowić od aktualnie stosowanej dawki. Jeśli nie osiągnięto wartości <math>\leq 3,0</math> x GGN po 14 dniach, wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.</p> <p>&gt;10,0 x GGN: Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi® do osiągnięcia wartości bilirubiny całkowitej <math>\leq 3,0</math> x GGN, następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.</p>
	<p>Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej, GvHD w wątrobie</p>	<p>&gt;3,0 x GGN: Kontynuować podawanie produktu leczniczego Jakavi® w dawce zredukowanej o jeden poziom, do osiągnięcia wartości bilirubiny całkowitej <math>\leq 3,0</math> x GGN.</p>
<p>ANC – całkowita liczba neutrofilów; GGN- górna granica normy.</p> <p><i>Dostosowanie dawki podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub flukonazolu</i></p> <p>Jeśli ruksolitynib jest podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 u pacjentów z MF i PV lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolem) u pacjentów z MF, PV lub GvHD, jednostkową dawkę ruksolitynibu należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę. Należy unikać jednoczesnego stosowania ruksolitynibu z flukonazolem w dawkach większych niż 200 mg na dobę.</p> <p>Podczas leczenia silnymi inhibitorami CYP3A4 lub podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 zaleca się częstszą kontrolę (np. dwa razy w tygodniu) parametrów hematologicznych oraz przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych leku związanych ze stosowaniem ruksolitynibu.</p>		
<p><b>Sposób podawania</b></p>	<p>Doustnie</p>	
<p><b>Przeciwwskazania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ciąża i laktacja.</p>	
<p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p><u>Mielosupresja</u></p> <p>Leczenie produktem leczniczym Jakavi® może spowodować wystąpienie hematologicznych działań niepożądanych leku, w tym małopłytkowości, niedokrwistości i neutropenii. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi® konieczne jest wykonanie pełnego badania krwi z rozmazem krwinek białych. Leczenie należy przerwać u pacjentów z MF i liczbą płytek krwi poniżej 50 000/mm<sup>3</sup> lub bezwzględną liczbą neutrofilów poniżej 500/mm<sup>3</sup>.</p> <p>Zauważono, że u pacjentów z MF i małą liczbą płytek krwi (&lt;200 000/mm<sup>3</sup>) w chwili rozpoczynania terapii wystąpienie małopłytkowości w trakcie leczenia jest bardziej prawdopodobne.</p> <p>Małopłytkowość jest na ogół odwracalna i zazwyczaj można ją opanować poprzez zmniejszenie dawki lub czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi®. Może jednak zająć konieczność przetoczenia płytek krwi, w zależności od wskazań klinicznych.</p> <p>Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Może również zająć potrzeba rozważenia modyfikacji dawkowania lub przerwania leczenia u pacjentów z niedokrwistością.</p> <p>Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl na początku leczenia podlegają większemu ryzyku zmniejszenia stężenia hemoglobiny do wartości poniżej 8,0 g/dl podczas leczenia w porównaniu z pacjentami z większym wyjściowym stężeniem hemoglobiny (79,3% w porównaniu do 30,1%). U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl zaleca się częstsze monitorowanie parametrów hematologicznych oraz ocenę objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o występowaniu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Jakavi®.</p> <p>Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów &lt;500/mm<sup>3</sup>) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi®.</p>	



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana ruksolitynib (Jakavi®) tabletki
	<p>Pełne badanie krwi należy wykonywać tak często, jak jest to wskazane klinicznie i w miarę potrzeby dostosowywać dawkę leku.</p> <p style="text-align: center;"><u>Zakażenia</u></p> <p>U pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi® występowały ciężkie zakażenia bakteryjne, mykobakteryjne, grzybicze, wirusowe i inne zakażenia oportunistyczne. Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi® pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jakavi® do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń.</p> <p>U pacjentów przyjmujących Jakavi® zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy zbadać pod kątem obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Badania powinny uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i (lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i (lub), jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące produkt leczniczy powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność.</p> <p>U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Jakavi® zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi® zaleca się badanie przesiewowe w kierunku HBV. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani według wytycznych klinicznych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Półpasiec</u></p> <p>Lekarze powinni pouczyć pacjentów jak rozpoznawać wczesne przedmiotowe i podmiotowe objawy półpaśca, zalecając jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><u>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia</u></p> <p>Podczas stosowania produktu leczniczego Jakavi® zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i>, PML). Lekarze powinni zachować czujność szczególnie w odniesieniu do objawów, które mogą sugerować pojawienie się PML, których pacjenci mogą nie zauważyć (np. objawy poznawcze, neurologiczne lub zaburzenia psychiczne). Pacjentów należy monitorować pod względem nowych lub nasilających się objawów, i jeśli takie objawy pojawią się, należy rozważyć skierowanie pacjenta do neurologa lub wprowadzić odpowiednie diagnostyczne środki zaradcze. Jeśli podejrzewa się wystąpienie PML, dalsze leczenie należy zawiesić, do czasu wykluczenia PML.</p> <p style="text-align: center;"><u>Nowotwór złośliwy skóry nie będący czerniakiem</u></p> <p>U pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC), w tym raka podstawnomórkowego, raka płaskonabłonkowego i raka z komórek Merkla. U większości pacjentów z MF i PV, w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. Związek przyczynowy z ruksolitynibem nie został ustalony. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.</p> <p style="text-align: center;"><u>Nieprawidłowe/podwyższone stężenie lipidów</u></p> <p>Leczenie produktem leczniczym Jakavi® było związane ze wzrostem wartości parametrów lipidowych, w tym cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL (lipoprotein o dużej gęstości), cholesterolu LDL (lipoprotein o małej gęstości) i trójglicerydów. Zaleca się monitorowanie stężenia lipidów oraz leczenie dyslipidemii zgodnie z wytycznymi klinicznymi.</p> <p style="text-align: center;"><u>Szczególne populacje pacjentów</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek początkową dawkę produktu leczniczego Jakavi® należy zmniejszyć. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek, otrzymujących hemodializoterapię, dawkę początkową należy ustalać w oparciu o liczbę płytek krwi w przypadku pacjentów z MF, natomiast u pacjentów z PV zalecana dawka początkowa to pojedyncza dawka 10 mg. Kolejne dawki (pojedyncza dawka 20 mg lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinnym odstępie u pacjentów z MF; pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w 12-godzinnym odstępie u pacjentów z PV) należy podawać wyłącznie w dniu hemodializy po zakończeniu każdej sesji hemodializy. Dodatkowe modyfikacje dawkowania należy</p>



Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana
	ruksolitynib (Jakavi®) tabletki
	<p>wprowadzać uważnie kontrolując bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>U pacjentów z MF i PV oraz zaburzeniami czynności wątroby dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi® należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze modyfikacje dawkowania należy wprowadzać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego. U pacjentów z GvHD i zaburzeniami czynności wątroby niezwiązanymi z GvHD dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi® należy zmniejszyć o około 50%.</p> <p><i>Interakcje</i></p> <p>Jeśli produkt leczniczy Jakavi® ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 u pacjentów z MF i PV lub z podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem) u pacjentów z MF, PV i GvHD, jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę.</p> <p>Jednoczesne stosowanie leków cytotoredukcyjnych i produktu leczniczego Jakavi® było związane z możliwą do opanowania cytopenią.</p> <p><i>Działania występujące po przerwaniu leczenia</i></p> <p>Po przerwaniu lub zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym Jakavi® objawy MF mogą powrócić w ciągu około jednego tygodnia. Znane są przypadki pacjentów, którzy przerwali leczenie produktem leczniczym Jakavi® doświadczając ciężkich zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza osób z inną ostrą chorobą współistniejącą. Nie ustalono, czy nagłe przerwanie leczenia produktem leczniczym Jakavi® przyczyniło się do wystąpienia tych zdarzeń. Można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego Jakavi®, z wyjątkiem sytuacji, gdy nagłe przerwanie leczenia jest konieczne, chociaż przydatność stopniowego zmniejszania dawki nie została potwierdzona.</p> <p><i>Substancje pomocnicze</i></p> <p>Produkt leczniczy Jakavi® zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p> <p>Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia</p>
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>EU/1/12/773/004-006 EU/1/12/773/014-016 EU/1/12/773/007-009 EU/1/12/773/010-012</p>
<b>Procedura rejestracyjna</b>	<p>EMA (centralna)</p>
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2012 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2017</p>
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania</p>
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące</b>	<p><b>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</b> Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) – interwencja wnioskowana ruksolitynib (Jakavi®) tabletki
<b>bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.  Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"><li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka</li></ul>

## 9.2. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH STANOWIĄCYCH KOMPARYTORY DLA RUKSOLITYNIBU

Tabela 16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe® (metotreksat) i CellCept® (mykofenolan mofetylu).

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Metotreksat (Methotrexat-Ebewe®) [107]	Mykofenolan mofetylu (CellCept®) [108]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego. Kod ATC: L01BA01	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne. Kod ATC: L04AA06
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	Tabletki: 2,5, 5 i 10 mg	Kapsułki 250 mg
<b>Mechanizm działania</b>	Metotreksat jest pochodną kwasu foliowego, należy do związków cytotoksycznych zwanych antymetabolitami. Działa głównie w fazie S cyklu komórkowego przez kompetycyjne hamowanie enzymu reduktazy dihydrofolianowej, odpowiedzialnej za redukcję dihydrofolianu do czynnej postaci kwasu foliowego – tetrahydrofolianu. Powstanie tetrahydrofolianu stanowi ważny etap w procesie syntezy DNA. Komórki szybko proliferujące, takie jak komórki nowotworowe, szpik kostny, komórki płodu, błona śluzowa jamy ustnej i jelit lub komórki pęcherza moczowego, są najbardziej wrażliwe na działanie metotreksatu. Jeżeli proliferacja komórek w tkance nowotworowej następuje szybciej niż w tkankach prawidłowych, metotreksat może wywierać działanie przeciwnowotworowe bez szkodliwego działania na tkanki prawidłowe.	Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem MPA. MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę de novo nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn de novo, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.
<b>Wskazania do stosowania</b>	Najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy pospolitej (psoriasis vulgaris), włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów (łuszczycza stawowa). Choroby autoimmunologiczne, np. reumatoidalne zapalenie stawów. Skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego	CellCept jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, serca lub wątroby.
<b>Dawkowanie</b>	Produkt leczniczy przyjmuje się raz na tydzień. Lekarz prowadzący może zapisać na receptce wyznaczony dzień przyjmowania produktu leczniczego. Oporna na leczenie uogólniona postać łuszczycy pospolitej, łuszczycowego zapalenia stawów oraz inne choroby autoimmunologiczne. Dawkowanie i czas trwania terapii zależy od stopnia zaawansowania choroby i tolerancji pacjenta na metotreksat (MTX). Dawka tygodniowa wynosi zazwyczaj od 10 do 25 mg metotreksatu podawanego doustnie.	Leczenie produktem CellCept powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy doświadczonych w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów. Stosowanie po przeszczepieniu nerki: Dorośli: doustne podawanie produktu CellCept należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobowo 2 g). Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat): zalecana dawka mykofenolanu mofetylu wynosi 600 mg/m <sup>2</sup> podawane doustnie dwa razy na dobę

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Metotreksat (Methotrexat-Ebewe®) [107]	Mykofenolan mofetylu (CellCept®) [108]
	<p>Dawkowanie powinno być uzależnione od wyników terapii i występowania działań niepożądanych leku. Leczenie rozpoczyna się najczęściej od dawki 2,5–5 mg/tydzień. Dawka taka może zostać zwiększona do 7,5–25 mg/tydzień. Tygodniową dawkę metotreksatu można podać jednorazowo, na czczo, bezpośrednio przed posiłkiem.</p> <p>Alternatywnie, produkt leczniczy można podać na początku tygodnia w dwóch lub trzech dawkach pojedynczych, z zachowaniem 12-godzinnych odstępów. Przykładowo: pacjent otrzymuje Methotrexat-Ebewe w poniedziałek rano i wieczorem oraz we wtorek rano, a później, do końca tygodnia, następuje przerwa w leczeniu.</p> <p>Nowotwory złośliwe i ostre białaczki</p> <p>Dawkowanie metotreksatu zależy od wskazania, stanu chorego oraz morfologii krwi. Stosowane najczęściej dawki metotreksatu zależą od prowadzonego schematu wielolekowej chemioterapii: mała dawka pojedyncza nie przekracza 100 mg/m<sup>2</sup> pc., średnia dawka pojedyncza wynosi od 100 do 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., duża dawka pojedyncza jest większa niż 1000 mg/m<sup>2</sup> pc.</p> <p>Doustna postać metotreksatu stanowi najczęściej uzupełnienie leczenia pozajelitowego i stosowana jest tylko w terapii małymi dawkami leku.</p> <p>Dawkowanie powinno być uzależnione od wyników terapii i występowania działań niepożądanych leku. Leczenie rozpoczyna się najczęściej od dawki 2,5–5 mg/tydzień. Dawka taka może zostać zwiększona do 7,5–25 mg/tydzień. Tygodniową dawkę metotreksatu można podać jednorazowo, na czczo, bezpośrednio przed posiłkiem. Alternatywnie, produkt leczniczy można podać na początku tygodnia w dwóch lub trzech dawkach pojedynczych, z zachowaniem 12-godzinnych odstępów. Przykładowo: pacjent otrzymuje Methotrexat-Ebewe w poniedziałek rano i wieczorem oraz we wtorek rano, a później, do końca tygodnia, następuje przerwa w leczeniu.</p> <p>Nowotwory złośliwe i ostre białaczki</p> <p>Dawkowanie metotreksatu zależy od wskazania, stanu chorego oraz morfologii krwi. Stosowane najczęściej dawki metotreksatu zależą od prowadzonego schematu wielolekowej chemioterapii: mała dawka pojedyncza nie przekracza 100 mg/m<sup>2</sup> pc., średnia dawka pojedyncza wynosi od 100 do 1000 mg/m<sup>2</sup> pc., duża dawka pojedyncza jest większa niż 1000 mg/m<sup>2</sup> pc.</p> <p>Doustna postać metotreksatu stanowi najczęściej uzupełnienie leczenia pozajelitowego i stosowana jest tylko w terapii małymi dawkami leku. Szczegóły dotyczące stosowania średnich i dużych dawek metotreksatu, a także wskazówki dotyczące leczenia ochronnego folinianem wapnia, znajdują</p>	<p>(maksymalnie do 2 g na dobę). CellCept w kapsułkach powinien być przepisywany tylko pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi co najmniej 1,25 m<sup>2</sup>. Pacjenci, których powierzchnia ciała wynosi od 1,25 do 1,5 m<sup>2</sup> mogą mieć przepisywany CellCept w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1,5 g). Pacjenci, którzy mają powierzchnię ciała powyżej 1,5 m<sup>2</sup> mogą mieć przepisywany CellCept w kapsułkach w dawce 1 g dwa razy na dobę. W tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi niektóre działania niepożądane występują z większą częstością, dlatego może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.</p> <p>Dzieci (&lt;2 lata): dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu u dzieci poniżej 2 lat. Dane są niewystarczające do określenia zalecanego dawkowania, dlatego stosowanie leku w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.</p> <p>Stosowanie po przeszczepieniu serca:</p> <p>Dorośli: doustne podawanie produktu CellCept należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).</p> <p>Dzieci: brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu serca.</p> <p>Stosowanie po przeszczepieniu wątroby:</p> <p>Dorośli: CellCept dożylnie należy podawać w ciągu pierwszych 4 dni po transplantacji wątroby, doustne podawanie produktu CellCept należy rozpocząć, gdy tylko może być tolerowane. Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).</p> <p>Dzieci: brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu wątroby.</p> <p>Stosowanie u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat): zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby odpowiednia jest również dla pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p>Stosowanie w niewydolności nerek: u pacjentów po przeszczepieniu nerek z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe &lt;25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g podawanej dwa razy na dobę. Chorych tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Metotreksat (Methotrexat-Ebewe®) [107]	Mykofenolan mofetylu (CellCept®) [108]
	<p>się w charakterystyce produktów leczniczych Methotrexat-Ebewe, 10 mg/ml i Methotrexat-Ebewe, 100 mg/ml.</p>	<p>podjęcie czynności przez przeszczepiony narząd opóźnia się, nie jest wymagana zmiana dawkowania leku. Brak jest danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.</p> <p>Stosowanie w ciężkiej niewydolności wątroby: nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby. Brak jest danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby.</p> <p>Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania przeszczepu: MPA (kwas mykofenolowy) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania produktu CellCept. Nie ma podstaw do modyfikacji dawki produktu CellCept po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak jest danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.</p>
<b>Sposób podawania</b>	Tabletki przyjmuje się na czczo, popijając małą ilością wody.	Doustnie
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Nadwrażliwość na metotreksat lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby [stężenie bilirubiny &gt;5 mg/dl [85,5 µmol/l]], włącznie z marskością i zapaleniem wątroby.</li> <li>- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny &lt;20 ml/min).</li> <li>- Zaburzenia układu krwiotwórczego, zaburzenia czynności szpiku kostnego (leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość).                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niedobory odporności.</li> </ul> </li> <li>- Ciężkie ostre lub przewlekłe zakażenia, takie jak gruźlica i zakażenie wirusem HIV.                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nadużywanie alkoholu.</li> </ul> </li> <li>- Owrzodzenie jamy ustnej i rozpoznana czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy.                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciąża i okres karmienia piersią.</li> <li>- Świeże rany chirurgiczne.</li> </ul> </li> </ul> <p>Podczas leczenia metotretksatem nie wolno stosować szczepień żywymi szczepionkami.</p>	<p>Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu CellCept.</p> <p>Dlatego stosowanie produktu CellCept jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu lub kwas mykofenolowy.</p> <p>Stosowanie produktu CellCept jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG                      Mondseestrasse 11                      A-4866 Unterach, Austria</p>	<p>Roche Registration Limited                      6 Falcon Way                      Shire Park                      Welwyn Garden City</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Metotreksat (Methotrexat-Ebewe®) [107]	Mykofenolan mofetylu (CellCept®) [108]
		AL7 1TW Wielka Brytania
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	Tabletki 2,5 mg Pozwolenie nr 4537 Tabletki 5 mg Pozwolenie nr 4538 Tabletki 10 mg Pozwolenie nr 4539	EU/1/96/005/001 CellCept (100 kapsułek) EU/1/96/005/003 CellCept (300 kapsułek)
<b>Procedura rejestracyjna</b>	NAR	Centralna
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.11.1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4.04.2013 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 lutego 1996 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2006
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	-	Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	-	-
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	-	Nie dotyczy

Tabela 17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune® (sirolimus) i Glivec® (imatynib).

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Sirolimus (Rapamune®) [109]	Imatynib (Glivec®) [110]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne. Kod ATC: L04AA10.	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz tyrozynowych BCR-ABL. Kod ATC: L01EA01
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	Roztwór doustny, 1 mg/ml. Roztwór barwy jasnożółtej lub żółtej.	Kapsuki twarde, Jedna kapsułka zawiera 100 mg imatynibu (w postaci metanosulfonianu). Jedna kapsułka zawiera 100 mg imatynibu (w postaci metanosulfonianu).
<b>Mechanizm działania</b>	Syrolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Z	Imatynib jest małą cząsteczką inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych: Kit, receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-Kit, receptory domeny dyskoidynowej (DDR1 i DDR2), receptory czynnika stymulującego kolonie

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Sirolimus (Rapamune®) [109]	Imatynib (Glivec®) [110]
	<p>danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem takiego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji. U zwierząt syrolimus wywiera bezpośredni wpływ na aktywację limfocytów T i B, hamując reakcje układu immunologicznego, takie jak reakcje odrzucania allogenicznego przeszczepów.</p>	<p>(CSF-1R) oraz receptory alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.</p>
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p>Rapamune jest wskazany w profilaktyce odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo produktu Rapamune w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres 2 do 3 miesięcy. Rapamune można stosować w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji.</p>	<p>Produkt leczniczy Glivec jest wskazany w leczeniu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. Chronic Myeloid Leukaemia - CML) z chromosomem Philadelphia (bcr-abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu.</li> <li>• dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby, lub w przebiegu przełomu blastycznego.</li> <li>• dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią.</li> <li>• dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii.</li> <li>• dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (ang. myelodysplastic/myeloproliferate – MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor - PDGFR).</li> <li>• dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. Hypereosinophilic Syndrome - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia - CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>. Nie oceniano wpływu produktu leczniczego Glivec na wynik transplantacji szpiku. Glivec jest wskazany w             <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczeniu dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD 117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal Stromal Tumors - GIST).</li> </ul> </li> <li>• leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Pacjenci z małym lub bardzo małym ryzykiem nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia adjuwantowego.             <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi</li> </ul> </li> </ul>



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Sirolimus (Rapamune®) [109]	Imatynib (Glivec®) [110]
		<p>włóknakomięsakami skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.</p> <p>U dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży, skuteczność produktu leczniczego Glivec została oceniona na podstawie współczynnika ogólnej odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz okresu przeżycia wolnego od progresji choroby w CML, współczynnika odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej w Ph+ ALL, MDS/MPD, współczynnika odpowiedzi hematologicznej w HES/CEL oraz na podstawie obiektywnego współczynnika odpowiedzi u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST i DFSP oraz na podstawie okresu przeżycia bez wznowy w leczeniu adjuwantowym GIST. Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Glivec u pacjentów z MDS/MPD związanymi z rearanżacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone. Z wyjątkiem nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej (CML) brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub zwiększone przeżycie w tych wskazaniach.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie produktem Rapamune powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza transplantologa.</p> <p><b>Dawkowanie</b> Leczenie początkowe (2 do 3 miesięcy po transplantacji) W zazwyczaj stosowanym schemacie dawkowania podaje się produkt Rapamune, najwcześniej jak to tylko możliwe po przeszczepieniu, w pojedynczej dawce nasycającej 6 mg, a następnie podaje się dawkę 2 mg raz na dobę do czasu uzyskania wyników stężeń terapeutycznych produktu leczniczego. Dawkę produktu Rapamune należy dobrać indywidualnie tak, aby minimalne stężenia syrolimusa we krwi pełnej, oznaczone przed podaniem następnej dawki (ang. trough level), mieściły się w zakresie od 4 do 12 ng/ml (oznaczanie metodą chromatograficzną). Leczenie produktem Rapamune należy optymalizować, zmniejszając stopniowo dawki steroidów i cyklosporyny w mikroemulsji. Zalecane minimalne stężenia cyklosporyny w okresie pierwszych 2-3 miesięcy po przeszczepieniu wynoszą 150-400 ng/ml (oznaczanie metodą z użyciem przeciwciał monoklonalnych lub inną równoważną metodą).</p> <p>W celu zminimalizowania wahań stężeń syrolimusa, Rapamune należy podawać w takim samym odstępie czasu w stosunku do cyklosporyny, 4 godziny po podaniu cyklosporyny, konsekwentnie przestrzegając przyjmowania z pokarmem lub bez niego.</p>	<p>Leczenie powinien prowadzić lekarz mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi i mięsakami złośliwymi.</p> <p>Zalecaną dawkę należy przyjmować doustnie podczas posiłku, popijając dużą szklanką wody, w celu zminimalizowania ryzyka podrażnienia przewodu pokarmowego. Dawki po 400 mg lub 600 mg należy podawać raz na dobę, natomiast dobową dawkę 800 mg należy podawać w dwóch dawkach po 400 mg, rano i wieczorem. Pacjentom (dzieci), którzy nie są zdolni połknąć kapsułek, można rozpuścić zawartość kapsułek w szklance niegazowanej wody lub soku jabłkowego. Ponieważ w badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na rozrodczość, a potencjalne ryzyko dla płodu ludzkiego nie jest znane, kobiety w wieku rozrodczym, które otwierają kapsułki należy poinstruować, żeby postępowały ostrożnie z ich zawartością; unikały kontaktu proszku ze skórą, oczami oraz nie wdychały go. Po zakończeniu takiego przygotowania produktu leczniczego należy natychmiast umyć ręce.</p> <p>Dawkowanie w poszczególnych schorzeniach i szczególnych grupach pacjentów przedstawiono w ChPL.</p>



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Sirolimus (Rapamune®) [109]	Imatynib (Glivec®) [110]
	<p>Leczenie podtrzymujące</p> <p>Należy stopniowo, w ciągu 4 do 8 tygodni, odstawić cyklosporynę oraz dostosować dawkę produktu Rapamune tak, aby stężenia minimalne we krwi pełnej mieściły się w zakresie od 12 do 20 ng/ml (oznaczanie metodą chromatograficzną; patrz Monitorowanie stężeń terapeutycznych produktu leczniczego oraz dostosowanie dawki). Rapamune należy podawać z kortykosteroidami. U pacjentów, u których odstawienie cyklosporyny jest albo nieskuteczne, albo nie może być przeprowadzone, nie należy kontynuować skojarzonego stosowania cyklosporyny i Rapamune dłużej niż 3 miesiące od transplantacji. U tych pacjentów, w przypadkach uzasadnionych klinicznie, należy przerwać stosowanie produktu Rapamune i wdrożyć alternatywny schemat leczenia immunosupresyjnego.</p> <p><i>Monitorowanie stężeń terapeutycznych produktu leczniczego oraz dostosowanie dawki</i></p> <p>Stężenia syrolimusa we krwi pełnej należy ściśle monitorować w populacjach pacjentów wyszczególnionych w ChPL. Modyfikacje dawkowania również opisano w ChPL.</p>	
<b>Sposób podawania</b>	<p>Rapamune przeznaczony jest wyłącznie do podawania doustnego. W celu zminimalizowania wahań stężenia syrolimusa, Rapamune należy przyjmować konsekwentnie z pokarmem lub bez niego. Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego</p>	<p>Doustnie, podczas posiłku. Leczenie powinien prowadzić lekarz mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi i mięsakami złośliwymi.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Roztwór doustny Rapamune zawiera olej sojowy. Jeśli u pacjenta występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, nie należy stosować tego produktu.</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Pfizer Limited                      Ramsgate Road                      Sandwich                      Kent, CT13 9NJ                      Wielka Brytania</p>	<p>Novartis Europharm Limited                      Vista Building                      Elm Park, Merrion Road                      Dublin 4                      Irlandia</p>
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>EU/1/01/171/001</p>	<p>EU/1/01/198/002-006</p>
<b>Procedura rejestracyjna</b>	<p>EMA (Centralna)</p>	<p>EMA (Centralna)</p>
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 marca 2001                      Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2011</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 listopada 2001                      Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07 listopada 2006</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Sirolimus (Rapamune®) [109]	Imatynib (Glivec®) [110]
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: – na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.	Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.  Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, czynności wskazane w ChPL.

Tabela 18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica® (ibrutynib) i MabThera® (rytuksymab).

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ibrutynib (Imbruvica®) [111]	Rytuksymab (MabThera®) [112]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych. Kod ATC: L01EL01.	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01XC02
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	Kapsułka twarda (kapsułka). Biała, nieprzezroczysta kapsułka twarda, o długości 22 mm, z czarnym nadrukiem „ibr 140 mg”. Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg ibrutynibu.	MabThera 100 mg lub 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Każdy ml zawiera 10 mg rytuksymabu. Przejrzysty, bezbarwny płyn o pH 6,2 – 6,8 i osmolalności 324-396 mOsmol/kg.

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ibrutynib (Imbruvica®) [111]	Rytuksymab (MabThera®) [112]
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Ibrutynib jest silnym, małowiązującym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. B-cell antigen receptor) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie in vivo oraz migrację komórek i adhezję substratu in vitro.</p>	<p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w &gt; 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciała (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy. Ilość obwodowych limfocytów B ulegała obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznanych za prawidłowe rozpoczynał się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji produktu MabThera w dawce 1000 mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy produkt MabThera jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem. U małego odsetka pacjentów występuje przedłużająca się deplecja obwodowych limfocytów B, utrzymująca się przez 2 lata lub dłużej po podaniu ostatniej dawki produktu MabThera. U pacjentów z GPA lub MPA, obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej do &lt;10 komórek/<math>\mu</math>l po dwóch wykonanych co tydzień infuzjach rytuksymabu w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> i poziom ten utrzymywał się u większości pacjentów do 6 miesięcy. U większości pacjentów (81%) obserwowano odnowienie się puli limfocytów B &gt;10</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ibrutynib (Imbruvica®) [111]	Rytuksymab (MabThera®) [112]
		komórek/ $\mu$ l w czasie do 12 miesięcy, zwiększające się do 87% w czasie do 18 miesięcy.
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu (ang. mantle cell lymphoma, MCL).</p> <p>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. chronic lymphocytic leukaemia, CLL).</p> <p>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</p> <p>Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. Produkt leczniczy IMBRUVICA w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z WM.</p>	<p>Chłoniaki niezaiarnicze (NHL)</p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na niezaiarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na niezaiarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na niezaiarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii.</p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki niezaiarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).</p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych (w wieku <math>\geq</math> 6 miesięcy do &lt; 18 lat) z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), chłoniakiem Burkitta (ang. Burkitt lymphoma, BL)/białaczką typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B) (ang. mature B-cell acute leukaemia, BAL) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta (ang. Burkitt-like lymphoma, BLL).</p> <p>Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)</p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ibrutynib (Imbruvica®) [111]	Rytuksymab (MabThera®) [112]
		<p>zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF). Wykazano, że podawanie produktu MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.</p> <p>Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń                      Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. granulomatosis with polyangiitis, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. microscopic polyangiitis, MPA).</p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dzieci i młodzieży (w wieku od <math>\geq 2</math> do <math>&lt; 18</math> lat) z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA.</p> <p>Pęcherzyca zwykła                      Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p>Dawkowanie                      MCL                      Zalecana dawka w leczeniu MCL to 560 mg (cztery kapsułki) raz na dobę.                      CLL i WM                      Zalecana dawka w leczeniu CLL i WM w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę.</p> <p>Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. Podczas podawania produktu leczniczego IMBRUVICA w skojarzeniu z terapią anti-CD20, zaleca się podawanie produktu leczniczego IMBRUVICA przed terapią anti-CD20, gdy jest podawana tego samego dnia.</p> <p>W ChPL opisano dokładnie sposoby dostosowywania dawki, w tym dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów.</p>	<p>Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczanego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.</p> <p>Premedykacja i leki profilaktyczne                      Przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy). W przypadku dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze lub przewlekłą białaczkę limfocytową, którzy nie otrzymują produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.</p> <p>U pacjentów pediatrycznych chorych na chłoniaki nieziarnicze należy podać premedykację z paracetamolem i lekiem antyhistaminowym H1 (difenhydramina lub produkt równoważny) na 30 do 60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu MabThera. Ponadto należy podać prednizon zgodnie ze wskazaniami przedstawionymi w ChPL.</p> <p>U pacjentów z PBL zalecana jest profilaktyka polegająca na odpowiednim nawodnieniu i podawaniu urykostatyków na 48 godzin przed rozpoczęciem terapii, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza. Pacjenci z PBL, u których liczba limfocytów wynosi <math>&gt; 25 \times 10^9/L</math> powinni otrzymać dożylnie 100 mg prednizonu/prednizolonu tuż przed wykonaniem</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ibrutynib (Imbruvica®) [111]	Rytuksymab (MabThera®) [112]
		<p>infuzji produktu MabThera, aby zmniejszyć szybkość rozwoju i nasilenie ostrych reakcji związanych z infuzją i (lub) zespołu uwalniania cytokin.</p> <p>W przypadku chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, GPA lub MPA lub pęcherzycę zwykłą, na 30 minut przed każdym wlewem produktu MabThera należy podać dożylnie 100 mg metyloprednizolonu w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew.</p> <p>W przypadku dorosłych chorych na GPA lub MPA przez 1–3 dni przed pierwszym wlewem produktu MabThera zalecane jest dożylnie podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę (ostatnią dawkę metyloprednizolonu można podać w dniu wykonania pierwszego wlewu produktu MabThera).</p> <p>Następnie w czasie i po 4-tygodniowym leczeniu indukcyjnym produktem MabThera powinno się doustnie podawać prednizon w dawce 1 mg/kg/dobę (nie należy przekraczać dawki 80 mg/dobę, a dawkę należy stopniowo zmniejszać tak szybko, jak to możliwe w zależności od stanu klinicznego pacjenta).</p> <p>W przypadku pacjentów z GPA lub MPA lub PV zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwko pneumocystozie (ang. pneumocystis jirovecii pneumonia, PJP) podczas stosowania produktu MabThera i po jego zakończeniu, odpowiednio, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi praktyki klinicznej.</p> <p style="text-align: center;"><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>U dzieci i młodzieży z GPA lub MPA przed pierwszą infuzją dożylną produktu MabThera należy dożylnie podać metyloprednizolon w trzech dawkach dobowych wynoszących 30 mg/kg mc./dobę (nie należy stosować dawki większej niż 1 g/dobę) w celu leczenia ciężkich objawów zapalenia naczyń. Przed pierwszą infuzją produktu MabThera można dożylnie podać maksymalnie trzy dodatkowe dożylnie dawki dobowe metyloprednizolonu wynoszące 30 mg/kg mc./dobę.</p> <p>Po zakończeniu dożylnego podawania metyloprednizolonu pacjenci powinni doustnie otrzymywać prednizon w dawce 1 mg/kg mc./dobę (nie należy stosować dawki większej niż 60 mg/dobę), a następnie należy zmniejszyć tę dawkę tak szybko, jak to możliwe z uwzględnieniem potrzeb klinicznych.</p> <p>U dzieci i młodzieży z GPA lub MPA podczas leczenia produktem MabThera zaleca się profilaktykę pneumocystozy (PJP), stosownie do okoliczności.</p> <p style="text-align: center;"><b>Dawkowanie</b></p> <p>Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zalecanej pacjentowi postaci (dożylniej lub podskórnej).</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ibrutynib (Imbruvica®) [111]	Rytuksymab (MabThera®) [112]
		Szczegóły dotyczące dawkowania w zależności od wskazania oraz w szczególnych grupach pacjentów przedstawiono w ChPL.
<b>Sposób podawania</b>	<p>Produkt leczniczy IMBRUVICA należy podawać doustnie raz na dobę, popijając szklanką wody, o tej samej porze każdego dnia. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich otwierać, łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu leczniczego IMBRUVICA razem z sokiem grejpfrutowym lub gorzkimi pomarańczami</p>	<p>Szczegóły dotyczące dawkowania w zależności od wskazania oraz w szczególnych grupach pacjentów przedstawiono w ChPL.</p> <p>Przygotowany roztwór produktu MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.</p> <p>Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin. U pacjentów, u których wystąpią poważne reakcje, przede wszystkim ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub hipoksja, wlew musi zostać natychmiast przerwany. Pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi należy następnie ocenić pod kątem wystąpienia zespołu lizy guza na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych oraz wykonać u nich rentgen klatki piersiowej w celu oceny nacieków płucnych. U wszystkich pacjentów wlew nie powinien być wznowiany przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych oraz zmian w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Po tym czasie wlew może zostać wstępnie wznowiony z szybkością nie większą niż połowa poprzednio zastosowanej. W razie wystąpienia takich samych działań niepożądanych po raz drugi należy poważnie rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego z przypadków.</p> <p>Łagodne i umiarkowane działania niepożądane związane z wlewem (IRR) zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie szybkości wlewu. Szybkość wlewu może zostać zwiększona po zmniejszeniu się nasilenia objawów.</p> <p>Pierwsze podanie                  Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz.; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz.</p> <p>Kolejne podania                  Wszystkie wskazania                  Kolejne dawki produktu MabThera można podawać z szybkością początkową wlewu dożylnego 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/godz.</p> <p>Dodatkowe informacje, w zależności od numeru podania i wskazania przedstawiono w ChPL.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.                  Stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA.</p>	<p>Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową:                  Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.                  Czynne, ciężkie zakażenia.</p>



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ibrutynib (Imbruvica®) [111]	Rytuksymab (MabThera®) [112]
		<p>Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.</p> <p>Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń, mikroskopowego zapalenia naczyń i pęcherzycy zwykłej:</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Czynne, ciężkie zakażenia.</p> <p>Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.</p> <p>Ciężka niewydolność serca (klasy IV wg klasyfikacji New York Heart Association) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/14/945/001 (90 kapsułek twardych) EU/1/14/945/002 (120 kapsułek twardych)	MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/98/067/001 MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/98/067/002
<b>Procedura rejestracyjna</b>	EMA (centralna)	EMA (centralna)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2019.	Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2008
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSUR) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.	Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ibrutynib (Imbruvica®) [111]	Rytuksymab (MabThera®) [112]
	<p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>	<p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>• w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka. Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty można złożyć w tym samym czasie.</li> </ul> <p>W ChPL przedstawiono także informacje o dodatkowych działaniach w celu minimalizacji ryzyka.</p>

**Tabela 19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Thymoglobuline® (globulina antytymocytna) i Enbrel® (etanercept).**

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Globulina antytymocytna (Thymoglobuline®) [113]	Etanercept (Enbrel®) [114]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: immunoglobulina przeciw tymocytom (królicza). Kod ATC: L04AA04	Grupa farmakoterapeutyczna: Lek immunosupresyjny, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α). Kod ATC: L04AB01
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	Thymoglobuline 5 mg/ml, 25 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Jedna fiołka z proszkiem zawiera: Immunoglobulina królicza przeciw ludzkim tymocytom - 25 mg	25 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Każda fiołka produktu zawiera 25 mg etanercept. Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przezroczystym, bezbarwnym płynem
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Immunoglobulina królicza przeciw ludzkim tymocytom jest selektywnym czynnikiem immunosupresyjnym (działa na limfocyty T). Mechanizm działania immunoglobuliny króliczej przeciw ludzkim tymocytom jest następujący:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prawdopodobnie podstawowy mechanizm działania immunosupresyjnego immunoglobuliny króliczej przeciw ludzkim tymocytom polega na deplecji limfocytów. Thymoglobuline 5 mg/ml rozpoznaje większość z komórek z antygenami CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR i HLA klasy I biorących udział w kaskadzie aktywacji komórek T podczas odrzucania przeszczepu. Komórki T są eliminowane z krwioobiegu poprzez lizę zależną od dopełniacza i opsonizację zależną od fragmentu Fc przy udziale układu monocytów i fagocytów.</li> <li>• Oprócz deplecji komórek T, immunoglobulina królicza przeciw ludzkim tymocytom aktywuje inne funkcje limfocytów związane z działaniem</li> </ul>	<p>Czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor – TNF) jest główną cytokiną biorącą udział w procesie zapalnym toczącym się w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdzono również podwyższone stężenie TNF w błonie maziówkowej i blaszkach łuszcycowych, a u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w surowicy i tkance maziówkowej. W łuszczycy zwykłej (plackowatej) nacieki komórek zapalnych, włączając komórki T, prowadzi do wzrostu poziomu TNF w tkankach dotkniętych łuszczycą w porównaniu z poziomem w nie dotkniętej chorobą skórze. Etanercept kompetycyjnie hamuje wiązanie TNF z powierzchniowymi receptorami komórkowymi, zmniejszając w ten sposób aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi, o masie cząsteczkowej 55-kilodaltonów (p55) i 75-kilodaltonów (p75),</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Globulina antytymocytarna (Thymoglobuline®) [113]	Etanercept (Enbrel®) [114]
	<p>immunosupresyjnym. In vitro w stężeniu 0,1 mg/ml Thymoglobuline 5 mg/ml aktywuje limfocyty T i stymuluje ich proliferację (w takim samym stopniu CD4 + i CD8 + ) z syntezą IL-2 i IFN-γ i ekspresją CD25. Początkowo to działanie mitogenne obejmuje szlak CD2. W wyższych stężeniach, immunoglobulina królicza przeciw ludzkim tymocytom hamuje odpowiedź proliferacyjną limfocytów na inne czynniki mitogenne z posttranskrypcyjną blokadą syntezy IFN- γ i CD25, ale nie zmniejszania wydzielania IL-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In vitro, Thymoglobuline 5 mg/ml nie aktywuje komórek B.</li> </ul> <p>Niewielkie ryzyko wystąpienia chłoniaka z komórek B obserwowane u pacjentów leczonych Thymoglobuline 5 mg/ml może wyjaśniać następujący mechanizm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak aktywacji komórek B i w wyniku tego brak różnicowania plazmacytów;</li> <li>- działanie antyproliferacyjne na komórki B i pewne linie komórek limfoblastycznych.</li> <li>W trakcie terapii immunosupresyjnej biorców narządów leczonych immunoglobuliną króliczą przeciw ludzkim tymocytom, już od pierwszego dnia po zakończeniu leczenia może wystąpić głęboka limfopenia (określana, jako obniżenie o więcej niż o 50% w porównaniu do wartości początkowej). Limfopenia może utrzymywać się przez całe leczenie i po jego zakończeniu. Średnio u około 40% pacjentów w ciągu 3 miesięcy liczba limfocytów wzrasta o ponad 50% w stosunku do wartości wyjściowych.</li> <li>Monitorowanie populacji limfocytów (CD2, CD3, CD4, CD8, CD14, CD19 i CD25) potwierdziło szerokie spektrum działania Thymoglobuline 5 mg/ml wobec limfocytów T. Przez pierwsze dwa tygodnie leczenia wykazano znaczne obniżenie bezwzględnej liczby limfocytów z wyjątkiem limfocytów B i monocytów (ponad 85% dla CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD56 i CD57). Na początku leczenia monocyty nie ulegają tak znaczącej deplecji. Działanie na limfocyty B prawie nie występuje. Przed końcem drugiego miesiąca odnawia się większość subpopulacji limfocytów o więcej niż 50% w porównaniu do wartości początkowej. Deplecja komórek CD4 jest długotrwała i utrzymuje się przez 6 miesięcy powodując odwrócenie współczynnika CD4/CD8.</li> </ul> <p>Retrospektywne badania kliniczne dostarczyły dowodów wskazujących na korzystne zmniejszenie ryzyka wystąpienia ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Aczkolwiek nie udowodniły korzystnego wpływu na czas przeżycia pacjentów.</p>	<p>powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFRs). Oba rodzaje receptorów TNFRs występują naturalnie w formie związanej z błoną komórkową i w formie rozpuszczalnej. Uważa się, że rozpuszczalne formy receptora TNFRs regulują aktywność biologiczną TNF. TNF i limfotoksyna występują głównie w postaci homotrimerów, których aktywność biologiczna zależy od krzyżowego wiązania z powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFRs. Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi, kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Ponadto, zastosowanie fragmentu Fc immunoglobuliny, jako elementu wiążącego, w budowie dimerycznego receptora powoduje, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy okres półtrwania w surowicy.</p> <p>Mechanizm działania</p> <p>Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.</p>
<b>Wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- immunosupresja w transplantologii – zapobieganie i leczenie odrzucania przeszczepu.</li> <li>- Zapobieganie wystąpieniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych u dorosłych.</li> </ul>	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów</p> <p>Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Globulina antytymocytarna (Thymoglobuline®) [113]	Etanercept (Enbrel®) [114]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leczenie ostrej, sterydoopornej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD).</li> <li>- Leczenie niedokrwistości aplastycznej.</li> </ul>	<p>przeciwwskazany), jest niewystarczające. Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.</p> <p>Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nie leczonych wcześniej metotreksatem.</p> <p>Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.</p> <p>Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów                      Leczenie czynnego, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.                      Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 2. Roku życia.</p> <p>Łuszczycowe zapalenie stawów                      Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.</p> <p>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa                      Leczenie dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.</p> <p>Łuszczycyca zwykła (plackowata)                      Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklorsporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA).</p> <p>Łuszczycyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży                      Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Globulina antytymocytarna (Thymoglobuline®) [113]	Etanercept (Enbrel®) [114]
		dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.
<b>Dawkowanie</b>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Dawkowanie zależy od wskazania, schematu podawania i jednoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych. Przedstawione dawkowanie może być traktowane, jako zalecane. Leczenie można przerwać bez konieczności stopniowego zmniejszania dawki.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunosupresja w transplantologii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu: <ul style="list-style-type: none"> <li>1,0 do 1,5 mg/kg mc./dobę przez 2 do 9 dni po przeszczepieniu nerki, trzustki lub wątroby, oraz przez 2 do 5 dni po przeszczepieniu serca, co odpowiada dawce sumarycznej od 2,0 do 7,5 mg/kg mc. po przeszczepieniu serca i od 2,0 do 13,5 mg/kg mc. po przeszczepieniu innych narządów.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Leczenie można przerwać bez konieczności stopniowego zmniejszania dawki. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie ostrego odrzucenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>1,5 mg/kg mc./dobę przez do 14 dni, co odpowiada sumarycznej dawce 4,5 do 21 mg/kg mc.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Zapobieganie wystąpieniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi: <p>Przeszczepiając komórki (szpiku kostnego lub macierzyste komórki krwiotwórcze z krwi obwodowej) od dawcy niezgodnego spokrewnionego lub zgodnego niespokrewnionego u pacjentów dorosłych zaleca się profilaktyczne podanie produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml w dawce 2,5 mg/kg mc./dobę od dnia -4 do dnia -2 lub dnia -1, co odpowiada sumarycznej dawce 7,5 – 10 mg/kg mc.</p> </li> </ul> <p><b>Niedokrwistość aplastyczna:</b></p> <p>2,5 do 3,5 mg/kg mc./dobę przez 5 kolejnych dni, co odpowiada dawce sumarycznej 12,5 do 17,5 mg/kg mc.</p> <p>Stosowanie tego produktu w leczeniu niedokrwistości aplastycznej nie zostało ustalone na podstawie kontrolowanych badań klinicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leczenie ostrej, sterydoopornej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi: <p>Dawkowanie powinno być ustalone indywidualnie dla każdego pacjenta. Zazwyczaj jest to od 2 do 5 mg/kg mc./dobę przez 5 dni.</p> </li> </ul>	<p>Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.</p> <p>Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p><b>Reumatoidalne zapalenie stawów</b></p> <p>Zalecana dawka to 25 mg produktu Enbrel podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność.</p> <p><b>Łuszczycowe zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa</b></p> <p>Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.</p> <p><b>Łuszczycy zwykła (plackowata)</b></p> <p>Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.</p> <p>Dodatkowe informacje dotyczące dawkowania etanerceptu w sprzalnych grupach pacjentów przedstawiono w ChPL.</p>
<b>Sposób podawania</b>	<p>Immunoglobulina królicza przeciw ludzkim tymocytom jest zazwyczaj stosowana, jako jeden z leków wchodzących w skład schematu złożonego z kilku produktów immunosupresyjnych.</p> <p>Przed podaniem immunoglobuliny króliczej przeciw ludzkim tymocytom należy</p>	<p>Enbrel podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Obszerna instrukcja dotycząca sposobu przygotowania i podania rozcieńzonego produktu Enbrel znajduje się w ulotce dla pacjenta, punkt 7 „Instrukcja dotycząca przygotowywania i wstrzykiwania roztworu leku Enbrel”.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Globulina antytymocytarna (Thymoglobuline®) [113]	Etanercept (Enbrel®) [114]
	<p>zastosować dobowe dawki leków przeciwgorączkowych, dożylnych kortykosteroidów i (lub) leków przeciwhistaminowych.</p> <p>Immunoglobulinę króliczą przeciw ludzkim tymocytom podaje się w postaci infuzji dożylny po rozcieńczeniu w izotonicznym (0,9%) roztworze soli fizjologicznej lub 5% roztworze glukozy. Podaje się w powolnej infuzji do dużej żyły. Szybkość infuzji należy ustawić w taki sposób, aby całkowity czas infuzji był nie krótszy niż 4 godziny.</p> <p>Ze względu na naturę białkową produktu leczniczego w odtworzonym roztworze i docelowych workach do infuzji mogą powstawać cząstki stałe. Dlatego podczas podawania należy stosować wbudowany filtr o średnicy porów 0,2 µm i niskiej zdolności wiązania białek. Wykazano, że zastosowanie filtra o średnicy porów 0,2 µm usuwa widoczne cząstki stałe i nie wpływa na istotną utratę białek lub ich aktywność.</p> <p>Dawkowanie produktu leczniczego Thymoglobuline 5 mg/ml różni się od dawkowania innych produktów zawierających immunoglobulinę przeciw tymocytom, ponieważ różnią się one rodzajem i stężeniem białka. Lekarz powinien zachować ostrożność i upewnić się, że przepisana dawka produktu jest odpowiednia.</p>	
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną (białko królicze) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>- Aktywne ostre lub przewlekłe zakażenia, które stanowią bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania jakiegokolwiek dodatkowego leczenia immunosupresyjnego.</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.</p> <p>Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Genzyme Europe B.V. Gooimeer 10 1411 DD Naarden Holandia</p>	<p>Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania</p>
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	R/0312	EU/1/99/126/001
<b>Procedura rejestracyjna</b>	NAR	EMA (centralna)
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.11.1989 Data przedłużenia pozwolenia: 11.08.2008</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 luty 2000 Data przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2010</p>
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	-	Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Globulina antytymocytarna (Thymoglobuline®) [113]	Etanercept (Enbrel®) [114]
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	-	<p>Podmiot odpowiedzialny będzie dostarczał PSUR corocznie w kwietniu. System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych</p> <p>Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych przedstawiony w Module 1.8.1 pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu. Plan Zarządzania Ryzykiem</p> <p>Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 1.3 (19 marca 2009) Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan) przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use). Zgodnie z wytycznymi CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).</p> <p>Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;</li> <li>• w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;</li> <li>• na żądanie EMA</li> </ul>
<b>Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego</b>	-	

Tabela 20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade® (infliksymab) i informacje odnośnie procedury fotoferezy pozaustrojowej.

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Infliksymab (Remicade®) [113]	Fotofereza pozaustrojowa – informacje o procedurze [91]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne środki immunosupresyjne. Kod ATC: L04AA12	Grupa farmakoterapeutyczna: nie dotyczy Kod ATC: nie dotyczy.



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Infliksymab (Remicade®) [113]	Fotofereza pozaustrojowa – informacje o procedurze [91]
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	<p>Każda fiolka zawiera 100 mg infliksymabu, chimerycznego przeciwciała monoklonalnego IgG1, wytwarzanego z rekombinowanej linii komórkowej hodowanej w warunkach perfuzji ciągłej. Po rozpuszczeniu 1 ml zawiera 10 mg infliksymabu.</p> <p>Proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji.</p>	
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Właściwości farmakodynamiczne: Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałemmonoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF<math>\alpha</math> - tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną <math>\alpha</math> (TNF<math>\beta</math>). Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNF<math>\alpha</math> w różnorodnych testach biologicznych in vitro. Infliksymab zapobiega chorobie u transgenicznych myszy, u których rozwija się zapalenie wielostawowe jako wynik konstytucyjnej ekspresji ludzkiego TNF<math>\alpha</math>. Kiedy podano go po wystąpieniu objawów choroby umożliwiał gojenie uszkodzonych stawów. In vivo, infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF<math>\alpha</math>, co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF<math>\alpha</math>. Zwiększone stężenie TNF<math>\alpha</math> oznaczane w stawach pacjentów chorych na RZS korelowało z większą aktywnością choroby. W RZS leczenie infliksymabem zmniejszało naciek komórek zapalnych do objętych stanem zapalnym stawów, jak również ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. Po leczeniu infliksymabem występowało u pacjentów zmniejszenie stężenia interleukiny 6 (IL-6) i białka C-reaktywnego (CRP – C-reactive protein) w surowicy w porównaniu do wyników wyjściowych. Ponadto po stymulacji mitogennej in vitro nie wykazywano znacznego spadku ilościowego limfocytów krwi obwodowej ani reakcji rozrostowej w porównaniu z komórkami nieleczonych pacjentów. Histologiczne ocena wycinków okrężnicy, pobieranych przed i 4 tygodnie po podaniu infliksymabu, wykazało znaczne zmniejszenie oznaczalnego TNF<math>\alpha</math>. Leczenie infliksymabem pacjentów z chorobą Crohna związane było także ze znacznym zmniejszeniem zwykle podwyższonego stężenia wskaźnika stanu zapalnego - białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy. Całkowita liczba białych krwinek, we krwi obwodowej pacjentów leczonych infliksymabem, ulegała tylko nieznacznym zmianom, chociaż zmiany w liczbie limfocytów, monocytów i krwinek białych obojętnochłonnych odzwierciedlały przesunięcia w kierunku normy. Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMC- peripheral blood mononuclear cells) pacjentów leczonych infliksymabem wykazywały niezmniejszoną odpowiedź proliferacyjną na bodźce, w porównaniu z komórkami pacjentów nie leczonych. W wyniku leczenia infliksymabem nie obserwowano żadnych istotnych zmian w produkcji cytokin przez stymulowane PBMC. Analiza komórek jednojądrzastych blaszki właściwej, otrzymanych w wyniku biopsji błony śluzowej jelita wykazała, że leczenie infliksymabem spowodowało zmniejszenie liczby komórek zdolnych do wydzielania TNF<math>\alpha</math> i interferonu <math>\gamma</math>. Dodatkowe badania</p>	<p>Fotofereza pozaustrojowa polega na naświetlaniu leukocytów, uprzednio aktywowanych za pomocą metoksalenu (8-metoksy-psoralenu), promieniowaniem UVA, a następnie ich reinfuzję do krwioobiegu pacjenta.</p> <p>Proces fotoferezy pozaustrojowej może być przeprowadzany w systemie zamkniętym („online”) z użyciem jednego urządzenia lub w systemie otwartym („offline”).</p> <p>Trzystopniowy system otwarty, czyli (1) leukaferaza, (2) fotoaktywacja promieniami UV, (3) reinfuzja naświetlonych leukocytów do pacjenta jest przeprowadzany z wykorzystaniem dwóch odrębnych urządzeń (separator komórek, urządzenie do naświetlania promieniami UV). Therakos jest jedynym zamkniętym systemem do przeprowadzania fotoferezy pozaustrojowej.</p> <p>Schemat leczenia z użyciem fotoferezy pozaustrojowej może się różnić w zależności od wskazania (CTCL, GvHD) oraz może być modyfikowany w zależności od doświadczenia danego ośrodka.</p>

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Infliksymab (Remicade®) [113]	Fotofereza pozaustrojowa – informacje o procedurze [91]
	histologiczne udowodniły, że leczenie infliksymabem zmniejsza napływ komórek zapalnych do obszarów jelit dotkniętych chorobą oraz obecność wskaźników stanu zapalnego w tych miejscach.	
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS):</p> <p>Preparat Remicade w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:</p> <p>ograniczeniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksat.</li> <li>• pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs - disease-modifying anti-rheumatic drugs).</li> </ul> <p>W tych grupach pacjentów, badania rentgenowskie wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów.</p> <p>Choroba Crohna:</p> <p>Preparat Remicade jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</li> <li>• leczenie czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).</li> </ul> <p>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa:</p> <p>Preparat Remicade jest wskazany w:</p> <p>leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z poważnymi objawami osiowymi, ze zwiększeniem serologicznych wskaźników aktywności zapalnej, którzy nie odpowiadają na konwencjonalne leczenie.</p>	
<b>Dawkowanie</b>	<p>Preparat Remicade przeznaczony jest do stosowania dożylnego u dorosłych pacjentów. Nie był badany u dzieci (0-17 lat).</p> <p>Leczenie preparatem Remicade powinno odbywać się pod kontrolą i być monitorowane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub zapalnych chorób jelit, lub zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Pacjenci leczeni preparatem</p> <p>Remicade powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo Kartę Specjalnych Ostrzeżeń.</p> <p>Zalecany czas infuzji wynosi 2 godziny. Należy obserwować wszystkich pacjentów, którym podaje się preparat Remicade przez okres co najmniej 1-2 godzin po infuzji pod kątem wystąpienia ostrych reakcji związanych z infuzją. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny zawierający adrenalinę,</p>	



Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Infliksymab (Remicade®) [113]	Fotofereza pozaustrojowa – informacje o procedurze [91]
	<p>preparaty przeciwhistaminowe, kortykosteroidy i aparaturę do sztucznego oddychania. Przed rozpoczęciem infuzji pacjent może otrzymać odpowiednie leczenie np. preparatami przeciwhistaminowymi, hydrokortyzonem i (lub) paracetamolem, lub można zmniejszyć szybkość infuzji aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją, szczególnie jeśli w przeszłości wystąpiły takie reakcje.</p> <p>W czasie leczenia preparatem Remicade, dawki stosowanych jednocześnie innych leków np. kortykosteroidów, czy leków immunosupresyjnych powinny być zoptymalizowane.</p> <p>W ChPL przedstawiono informacje dotyczące dawkowania w poszczególnych wskazaniach oraz szczególnych grupach pacjentów.</p>	
<b>Sposób podawania</b>	<p>Preparat Remicade przeznaczony jest do stosowania dożylnego u dorosłych pacjentów. Nie był badany u dzieci (0-17 lat).</p> <p>Leczenie preparatem Remicade powinno odbywać się pod kontrolą i być monitorowane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub zapalnych chorób jelit, lub zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Pacjenci leczeni preparatem Remicade powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo Kartę Specjalnych Ostrzeżeń.</p>	
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne.</p> <p>Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).</p> <p>Nie wolno stosować preparatu Remicade w przypadku nadwrażliwości na infliksymab w wywiadzie, inne białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą</p>	
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Centocor B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden Holandia	
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	EU/1/99/116/001 EU/1/99/116/002 EU/1/99/116/003	
<b>Procedura rejestracyjna</b>	EMA (centralna)	
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	13 sierpień 1999	
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty	

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Infliksymab (Remicade®) [113]	Fotofereza pozaustrojowa – informacje o procedurze [91]
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot posiadający niniejsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi powiadomić Komisję Europejską o planach związanych z obrotem produktem leczniczym posiadającym pozwolenie namocy tej decyzji. Podmiot odpowiedzialny będzie składał Okresowe Raporty o Bezpieczeństwie Produktu Leczniczego (PSUR) co roku.	

Tabela 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Certican® (ewerolimus)

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Ewerolimus (Certican®) [116]	
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Lek immunosupresyjne, kod ATC: L04A A18	
<b>Postać farmaceutyczna, skład ilościowy i jakościowy</b>	<p>Każda tabletką zawiera odpowiednio 0,25 mg; 0,5 mg; 0,75 mg lub 1,0 mg ewerolimusu. Każda tabletką zawiera odpowiednio 2 mg, 4 mg, 7 mg lub 9 mg laktozy jednowodnej oraz 51 mg, 74 mg, 112 mg lub 149 mg laktozy bezwodnej.</p> <p>Tabletka</p> <p>Tabletki są białe lub żółtawe, o wzorze przypominającym marmur, okrągłe, płaskie ze ściętymi brzegami.</p> <p>0,25 mg: z wytłoczonym napisem „C” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki 0,5 mg: z wytłoczonym napisem „CH” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki 0,75 mg: z wytłoczonym napisem „CL” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki 1,0 mg: z wytłoczonym napisem „CU” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki</p>	
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Ewerolimus, inhibitor sygnału proliferacji, zapobiega odrzucaniu przeszczepu w modelach przeszczepów allogenicznych u gryzoni i naczelnych, innych niż człowiek. Działanie immunosupresyjne ewerolimusu polega na hamowaniu proliferacji, a w konsekwencji także ekspansji klonalnej, limfocytów T aktywowanych antygenem, poprzez interleukiny specyficzne dla limfocytów T, np. interleukinę-2 i interleukinę-15. Ewerolimus hamuje wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy, inicjowany w momencie wiązania czynników wzrostu limfocytów z odpowiednimi receptorami, co w normalnych warunkach prowadzi do proliferacji komórek. Blokada tego sygnału przez ewerolimus prowadzi do zatrzymania komórek w fazie G1 cyklu komórkowego.</p> <p>Na poziomie molekularnym ewerolimus tworzy kompleks z białkiem cytoplazmatycznym FKBP-12. Obecność ewerolimusu powoduje zahamowanie fosforylacji kinazy p70 S6 stymulowanej przez czynnik wzrostu. Fosforylacja ta jest kontrolowana przez białko FRAP (zwane także m-TOR), co oznacza, że kompleks ewerolimus-FKBP-12 wiąże się z FRAP i w ten sposób zaburza jego czynność. FRAP jest głównym białkiem sterującym procesami przemian, wzrostu i proliferacji komórek; zatem zaburzenie czynności FRAP tłumaczy zatrzymanie cyklu komórkowego spowodowane podaniem ewerolimusu.</p> <p>Ewerolimus ma zatem odmienny mechanizm działania od cyklosporyny. W badaniach nieklinicznych z przeszczepami allogenicznymi, jednoczesne stosowanie ewerolimusu i cyklosporyny okazało się bardziej skuteczne niż zastosowanie każdej z tych substancji oddzielnie. Działanie ewerolimusu nie ogranicza się wyłącznie do limfocytów T. Substancja ta ma ogólnie hamujące działanie na proliferację komórek krwiotwórczych i niekrwiotwórczych, stymulowaną przez czynnik wzrostu, np. na proliferację komórek mięśni gładkich naczyń. Proliferacja mięśni gładkich naczyń stymulowana przez czynnik wzrostu, wywołana przez uszkodzenie komórek śródbłonna i prowadząca do wytworzenia się nowej błony wewnętrznej naczynia odgrywa kluczową rolę w patogenezie przewlekłego odrzucania przeszczepu. Badania niekliniczne z użyciem ewerolimusu wykazały zahamowanie powstawania nowej błony wewnętrznej naczynia u szczurów po allogenicznym przeszczepieniu aorty.</p>	

Cecha	Komparator - substancja czynna (nazwa handlowa)
	Ewerolimus (Certican®) [116]
<b>Wskazania do stosowania</b>	Certican jest wskazany do stosowania w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerki lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucania. Certican należy stosować w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami.
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie produktem leczniczym Certican powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy doświadczonych w terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządów, posiadających możliwość kontrolowania stężenia ewerolimusu we krwi pełnej.</p> <p>Dorośli</p> <p>U pacjentów po przeszczepieniu nerki lub serca zalecana początkowa dawka wynosi 0,75 mg ,dwa razy na dobę. Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej po transplantacji. Dobową dawkę produktu leczniczego Certican należy zawsze podawać w postaci dwóch doustnych dawek podzielonych (dwa razy na dobę). Produkt leczniczy należy przyjmować zawsze w ten sam sposób niezależnie od posiłku oraz o tej samej porze, w której przyjmowana jest cyklosporyna w mikroemulsji.</p> <p>Certican należy zażywać popijając szklanką wody. Tabletek nie należy rozkruszać przed połknięciem.</p> <p>Pacjenci, którzy nie są w stanie połknąć całej tabletki mogą przejść na leczenie produktem Certican w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. U pacjentów przyjmujących Certican może być konieczna zmiana dawkowania, w zależności od stężenia leku we krwi, tolerancji, indywidualnej odpowiedzi na leczenie, zmiany innych jednocześnie stosowanych leków oraz stanu klinicznego. Zmiany w dawkowaniu można wprowadzać w odstępach 4-5 dniowych</p>
<b>Sposób podawania</b>	Certican jest przeznaczony wyłącznie do stosowania doustnego.
<b>Przeciwwskazania</b>	Certican jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na ewerolimus, syrolimus lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D – 90429 Nürnberg Niemcy
<b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b>	0,25 mg: 11215 0,5 mg: 11214 0,75 mg: 11226 1 mg: 11227
<b>Procedura rejestracyjna</b>	NAR
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	2005-01-17/2009-12-17
<b>Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania</b>	-
<b>Inne wymagania i warunki dotyczące dopuszczenia do obrotu</b>	-

### 9.3. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT

#### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy problemu decyzyjnego :</b>	Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza problemu decyzyjnego (APD)
<b>Autorzy</b>	[REDACTED]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	24.06.2022

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
<b>2. Analiza problemu decyzyjnego</b>	
<b>2.1. Problem zdrowotny</b>	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<b>2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego</b>	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2, w tym 2.1.
<b>2.1.2. Etiologia i patogenezą</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<b>2.1.3. Rozpoznawanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.2.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3.2.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.2.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odjęcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.1.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.

<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.5. i 2.6.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.5. i 2.6.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.5.3.
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2. (analizowana populacja).
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 9.1. i rozdział 3.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu</i>	Tak, rozdz. 2.5.3.

<i>wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.6 i rozdz. 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2 i rozdz. 3.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 2 i rozdz. 3.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b></li> <li>• <b>analizę rynku sprzedaży leków,</b></li> <li>• <b>wytyczne praktyki klinicznej</b> oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,</li> <li>• <b>rejstry?</b></li> </ul>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4./nie dotyczy.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, Tak, rozdz. 5 i rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 2.3.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.