



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

MabThera (rytuksymab)

we wskazaniu:

guz zapalny oczodołu w przebiegu choroby IgG4-zależnej
(ICD-10: H05.1)
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

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

Nr: OT.422.116.2019

Data ukończenia: 8 stycznia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ADCC	cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APRIL	ang. <i>a proliferation-inducing ligand</i>
BAFF	ang. <i>B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family</i>
CDC	cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	białko C-reaktywne
DMARDs	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease modifying antirheumatic drugs</i>)
DN	działania niepożądane
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GIN	Guidelines International Network
GKS	glikokortykosteroidy
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgE	immunoglobuliny typu E
IgG4	immunoglobuliny typu G4
IgG4-RD	choroba zależna od IgG4
IgM	immunoglobuliny typu M
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute For Health And Clinical Excellence
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
PET	badanie pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study design</i>)
RCT	randomizowane badanie kontrolne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RTX	rytuksymab
SIGN	The Scottish Intercollegiate Guidelines
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. Zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa – Prawo farmaceutyczne	Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r. poz. 2211, z późn. zm.).
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 1905 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510 z późn. zm.)
WZW	wirus zapalenia wątroby

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1. Problem zdrowotny	9
4.2. Technologia wnioskowana	10
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	11
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	13
6.1. Opis metodyki przeglądu	13
6.2. Wyniki przeglądu	14
6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo	14
6.2.2. Skuteczność praktyczna	17
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie	18
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	19
9. Konkurencyjność cenowa	20
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	21
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	22
12. Piśmiennictwo	24
13. Załączniki	25
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	25
13.2. Diagram selekcji badań	27

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

16.12.2019 r., PLD.46434.6325.2019.AK

Wnioskowana technologia:

▪ Produkt leczniczy:

MabThera (rytuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ampułka á 500 mg

▪ Wnioskowane wskazanie:

guz zapalny oczodołu w przebiegu choroby IgG4-zależnej (ICD-10: H05.1).

Typ zlecenia:

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

Wartość netto wnioskowanej terapii:

■■■■■ PLN (koszt 1 fiołki)

■■■■■ PLN (koszt 1 cyklu terapii)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rytuksymab, RTX) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ampułka á 500 mg we wskazaniu: guz zapalny oczodołu w przebiegu choroby IgG4-zależnej (ICD-10: H05.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach. Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję.

Problem zdrowotny

Choroby Ig4 zależne (IgG4-RD) mogą dotyczyć każdego narządu, jednak najczęściej rozwijają się w trzustce, przewodzie wątrobowo-żółciowym, gruczołach ślinowych, oczodole oraz węzłach chłonnych. Wystąpienie objawów chorobowych wiąże się zwykle z masywnym zajęciem danego narządu.

Częstość występowania nowych przypadków zachorowania na IgG4-RD ocenia się na 2,63–10,2 przypadków na milion osób. Częściej chorują mężczyźni niż kobiety (stosunek 5:1).

Zarówno gruczoły łzowe, jak i tkanki miękkie oczodołu są często zajęte w przebiegu IgG4-zależnych chorób i mogą być ich pierwszym objawem. Histopatologicznie stwierdza się włóknienie wielogniskowe oraz eozynofilowe włóknienie śródnaczyniowe. Zmianom tym towarzyszy jedno- lub dwustronny bezbolesny obrzęk gruczołów łzowych, bez istotnego upośledzenia ostrości wzroku i suchego zapalenia rogówki oraz spojówek (łac. *keratoconjunctivitis sicca*).

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

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

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono: 2 opracowania wtórne (przeglądy systematyczne Detiger 2019 i Andrew 2013) oraz 2 publikacje, w których opisano serie przypadków (Ebbo 2017 i Lee 2015).

Detiger 2019

W przeglądzie systematycznym Detiger 2019 uwzględniono 35 badań, w których zidentyfikowano 95 pacjentów leczonych w związku z objawami ocznymi w przebiegu choroby IgG4-RD. RTX był stosowany u 57 chorych (59%).

U 11 pacjentów (19%) zastosowano RTX w monoterapii jako leczenie I linii. Dawkowanie RTX nie było podane we wszystkich badaniach. Dawka zwykle wynosiła 1 g w 2 dawkach podawanych co 2 tygodnie. RTX zwykle był włączany w ramach leczenia II i III linii U pacjentów leczonych RTX, dobra odpowiedź (zdefiniowana jako całkowite ustąpienie objawów lub stabilizację choroby bez konieczności leczenia) wystąpiła u 53 pacjentów (93%). U jednego pacjenta (2%) wystąpiła oporność na leczenie, natomiast u 3 pacjentów (5%) w trakcie leczenia RTX nastąpił postęp choroby. Nawrót choroby po zakończeniu terapii RTX wystąpił u 5 pacjentów (9%). Po zakończeniu leczenia indukcyjnego RTX u 11 pacjentów konieczne było zastosowanie leczenia podtrzymującego: GKS u 5 pacjentów, mykofenolan mofetylu u 2 pacjentów, RTX u 1 pacjenta. W przypadku 2 pacjentów nie podano rodzaju terapii podtrzymującej.

W podsumowaniu przeglądu systematycznego Detiger 2019 wskazano iż: **RTX stanowi skuteczną formę leczenia pacjentów z nawrotową postacią ocznych objawów IgG4-RD.**

Andrew 2013

W przeglądzie systematycznym Andrew 2013 uwzględniono wszystkie publikacje dotyczące choroby IgG4-RD w przebiegu której wystąpiły objawy oczne. W odnalezionych publikacjach zidentyfikowano łącznie dane dla 133 pacjentów, z czego 113 zakwalifikowano jako chorych z objawami ocznymi w przebiegu IgG4-RD (z czego u 88 na pewno lub z wysokim prawdopodobieństwem). Oceny poszczególnych przypadków i kwalifikacji do badania dokonano na podstawie kryteriów diagnostycznych IgG4-RD opracowanych przez zespół specjalistów działających przy Ministerstwie Zdrowia, Pracy i Pomocy Społecznej Japonii.

U 10 pacjentów (w tym 5 pewnych lub prawdopodobnych) z ocznymi objawami w przebiegu IgG4-RD, zastosowano leczenie RTX. **W ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia terapii RTX pełna odpowiedź**

wystąpiła u 9 z nich (w tym u wszystkich pewnych lub prawdopodobnych). Nawroty choroby wystąpiły u 2 pacjentów i zostały one wyleczone ponowną terapią RTX.

Ebbo 2017

Opis serii przypadków pacjentów z IgG4-RD, wyodrębnionych z francuskiego rejestru pacjentów z IgG4-RD – przedstawiono dane dla 19 pacjentów, w tym 12 z objawami ocznymi w przebiegu IgG4-RD.

Wszyscy pacjenci w I linii leczenia otrzymali prednizon. Nawrót choroby wystąpił u 13 pacjentów (68,4%) po pierwszym rzucie leczenia GKS. W ramach leczenia II rzutu zastosowano: azatioprynę u 6 pacjentów, metotreksat u 1 pacjenta, mykofenolan mofetylu u 2 pacjentów, RTX u 8 pacjentów.

U 7 pacjentów leczonych RTX wystąpiła całkowita odpowiedź kliniczna oraz całkowita lub częściowa odpowiedź radiologiczna.

Lee 2015

Z pośród 3 opisanych przypadków, RTX powinien zostać zastosowany u 1 pacjenta, jednak ostatecznie ze względu na posiadane przez niego ubezpieczenie nie został podany (zastosowano w zastępstwie metotreksat). W przypadku jednego pacjenta zastosowano RTX w ramach I linii leczenia i okazał się skuteczny – brak nawrotu choroby w trakcie 2 letniego okresu obserwacji.

Bezpieczeństwo stosowania

W odnalezionych badaniach nie odnoszono się do bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W opinii eksperta ankietowanego przez Agencję: „Zdecydowanie przewyższają korzyści zdrowotne nad ryzykiem podania leku. Lek jest od wielu lat stosowany w innych wskazaniach”.

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

Na podstawie opinii eksperta, ankietowego przez Agencję, liczebność populacji docelowej (tj. liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem, która przyjmowałaby RTX przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych) oszacowano na 1 pacjenta rocznie.

Koszty terapii RTX przedstawiono w trzech wariantach. W pierwszym wykorzystano dane ze zlecenia MZ, w drugim wariantcie zastosowano cenę RTX z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2019 r. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszego opracowania), natomiast w trzecim: dane z komunikatu DGL za okres I.2018 – II.2019 r.

Koszty terapii RTX populacji docelowej (1 pacjent) w ww. wariantach wyniósł odpowiednio:

- za 1 cykl: ████████ PLN netto (wg zlecenia MZ), 26 tys. PLN brutto (wg obwieszczenia MZ), 19 tys. PLN brutto (wg komunikatu NFZ);
- za roczną terapię: ████████ tys. PLN netto (wg zlecenia MZ), 154 tys. PLN brutto (wg obwieszczenia MZ), 113 tys. PLN brutto (wg komunikatu NFZ).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W odnalezionych opracowaniach, które zakwalifikowano do przeglądu wytycznych nie wskazano żadnych leków mogących stanowić alternatywę dla wnioskowanej interwencji.

Dodatkowo zarówno w treści zlecenia („(...) jedynymi alternatywami są radioterapia lub enukleacja prowadzące do utraty wzroku”) jak i otrzymanej od eksperta klinicznego opinii („U wnioskowanej chorej podjęto już próbę terapii wszystkimi lekami immunosupresyjnymi, w tym wysokodawkową sterydoterapię – nie uzyskano remisji choroby. Grozi jej w tej sytuacji enukleacja (usunięcie zawartości oczodołu), lub radioterapia. W obu przypadkach efektem leczenia jest utrata wzroku”), jednoznacznie wskazano, iż nie ma alternatywnej technologii lekowej mogącej stanowić komparator dla ocenianej technologii medycznej.

W związku z powyższym uznano, że w rozważanym przypadku nie ma technologii lekowej, która mogłaby stanowić alternatywną terapię dla wnioskowanej populacji.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem otrzymanym dnia 16.12.2019 r., znak PLD.46434.6325.2019.AK, Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- MabThera (rytuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ampułka á 500 mg we wskazaniu: guz zapalny oczodołu w przebiegu choroby IgG4-zależnej (ICD-10: H05.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W zleceniu wskazano, iż wniosek dotyczy pacjenta, u którego zastosowano leczenie operacyjne (2-krotnie), metotreksat, azatioprynę, cyklosporynę, cyklofosfamid, sterydoterapię (prednizon). Ponadto, wskazano, iż u przedmiotowego pacjenta jedynymi alternatywami są radioterapia lub enukleacja prowadzące do utraty wzroku.

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

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Choroba związana z IgG4 (ang. *IgG4-related disease*, IgG4-RD) należy do hiper-IgG4-gammaglobulinemii. Choroby te mogą dotyczyć każdego narządu, jednak najczęściej rozwijają się w trzustce, przewodzie wątrobowo-żółciowym, gruczołach ślinowych, oczodole oraz węzłach chłonnych. Wystąpienie objawów chorobowych wiąże się zwykle z masywnym zajęciem danego narządu.

Epidemiologia

Częstość występowania nowych przypadków zachorowania na IgG4-RD ocenia się na 2,63–10,2 przypadków na milion osób. Częściej chorują mężczyźni niż kobiety (stosunek 5:1).

Etiologia i patogenez

Etiologia nie jest znana. Dotychczas nie udało się określić ścisłego związku między pojawianiem się choroby a predyspozycją genetyczną lub antygenową. Stwierdzono częstsze występowanie przeciwciał przeciw laktoferynie i anhidrazie II u chorych z IgG4-RD.

W ostatnim czasie dużo uwagi poświęca się immunologicznym reakcjom związanym z limfocytami T-pomocniczymi i interleukiną 10, sugerując, że ten typ odpowiedzi immunologicznej jest dominujący w IgG4-RD. W przebiegu IgG4-RD wykazano również zwiększone stężenie czynnika BAFF (ang. *B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family*) i APRIL (ang. *a proliferation-inducing ligand*), które działają na limfocyty B, wpływając na ich aktywność i przeżycie.

Rokowanie

Rokowanie w chorobach IgG4-RD jest zazwyczaj dobre, zależy od zajętego narządu, wielkości nacieku zapalnego oraz współwystępujących chorób IgG4-RD. Nieleczona choroba zwykle postępuje, początkowo obserwuje się nacieczenie limfoplazmatyczne, w końcowej fazie – rozległe włóknienie. Z czasem trwania choroby może dojść do zajęcia kolejnych narządów, dlatego duże stężenia IgG i IgG4 powinny być systematycznie kontrolowane w celu profilaktyki dysfunkcji wielonarządowej.

Obraz kliniczny

W większości przypadków początek choroby jest podostry, bez obecności objawów ogólnoustrojowych, stąd rozpoznanie ustalane jest zwykle przypadkowo podczas diagnostyki laboratoryjnej lub radiologicznej. W badaniach obrazowych obserwuje się powiększenie narządu będące wynikiem obrzęku i toczącego się w nim procesu zapalnego. Zmiany obserwowane w biopsjach tkankowych zależą od zajętego obszaru anatomicznego oraz czasu trwania choroby. Histopatologicznie stwierdza się nacieki z limfocytów i plazmocytów IgG4+ oraz obecność włóknienia charakteryzującego się promienistym ułożeniem plazmocytów dającym obraz szprych w kole (ang. *storiform fibrosis*). W obserwowanych zmianach zapalnych mogą być obecne wszystkie podklasy immunoglobulin, ale dominują nacieki z IgG4.

Parametry zapalenia, takie jak OB czy CRP (białko C-reaktywne), są nieznacznie zwiększone w przebiegu choroby. Do częstych zmian obserwowanych w przebiegu IgG4-RD należą poliklonalna hiper-IgG-gammapatia, zwiększone stężenie IgE w surowicy lub eozynofilia, obniżone składowe dopełniacza lub obecność kompleksów immunologicznych w surowicy, zmiany guzowate lub powiększenie węzłów chłonnych obwodowych ze znacznym wychwytem galu lub zmianami w badaniu PET (pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej).

Zarówno gruczoły łzowe, jak i tkanki miękkie oczodołu są często zajęte w przebiegu IgG4-RD i mogą być ich pierwszym objawem. Histopatologicznie stwierdza się włóknienie wielogniskowe oraz eozynofilowe włóknienie śródnacyniowe. Zmianom tym towarzyszy jedno- lub dwustronny bezbolesny obrzęk gruczołów łzowych, bez istotnego upośledzenia ostrości wzroku i suchego zapalenia rogówki oraz spojówek (łac. *keratoconjunctivitis sicca*).

[Grygiel-Górniak 2016, Grygiel-Górniak 2013, Sebastian 2018]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	MabThera (rytuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, ampułka á 500 mg; kod EAN: 05909990418824
Kod ATC	L01XC02 (leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne)
Substancja czynna	rytuksymab
Wnioskowane wskazanie	Guz zapalny oczodołu w przebiegu choroby IgG4-zależnej (ICD-10: H05.1)
Dawkowanie	dożylnie 1 000 mg podawane 2 razy w odstępie 2 tygodni
Droga podania	dożylna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	1 cykl leczenia
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przez błonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarnicznych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchnią. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p> <p>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL MabThera]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data pierwszego dopuszczenia do obrotu: 2 czerwca 1998 r., EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2008 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • chłoniaki nieziarnicze • przewlekła białaczka limfocytowa • reumatoidalne zapalenie stawów • ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń • pęcherzyca zwykła
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu.

Wskazania rejestracyjne dla leku MabThera nie obejmują wskazania wynikającego ze zlecenia MZ, tj. guz zapalny oczodołu w przebiegu choroby IgG4-RD (ICD 10: H05.1).

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

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 1 z nich.

Przedstawiona w niniejszym rozdziale opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg ekspertów klinicznych

Skutki następstw twardziny układowej	Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób wewnętrznych
Przedwczesny zgon	-
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Zbigniewa Zdrojewskiego „W chwili obecnej chora wymaga pomocy osób drugich w podstawowych czynnościach życiowych. Cierpi z powodu przewlekłego bólu. Obserwujemy stały postęp choroby.”

Tabela 4. Rokowanie pacjentów i konsekwencje choroby wg eksperta klinicznego

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób wewnętrznych
Rokowania pacjentów
„U wnioskowanej chorej podjęto już próbę terapii wszystkimi lekami immunosupresyjnymi, w tym wysokodawkową sterydoterapię – nie uzyskano remisji choroby. Grozi jej w tej sytuacji enukleacja (usunięcie zawartości oczodołu), lub radioterapia. W obu przypadkach efektem leczenia jest utrata wzroku.”
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby
„Utrata wzroku.”

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg eksperta klinicznego

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób wewnętrznych
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	-
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	-
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	-

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski wskazał, iż: „Przewiduję całkowitą remisję choroby”.

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

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób wewnętrznych	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	X	X
	Jakieś problemy z chodzeniem	-	-
	Brak możliwości chodzenia	-	-

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób wewnętrznych	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką	-	X
	Jakieś problemy z samoopieką	X	-
	Brak możliwości mycia lub ubierania się	-	-
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	-	X
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	-	-
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych	X	-
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	-	X
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X	-
	Krańcowy ból lub dyskomfort	-	-
Niepokój / przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia	-	X
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	X	-
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	-	-

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia RTX u pacjentów z guzem zapałny oczodołu w przebiegu choroby IgG4-RD (ICD-10: H05.1) dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27 grudnia 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia*	Kryteria wykluczenia
Populacja	pacjenci z guzem zapałny oczodołu w przebiegu choroby IgG4-zależnej**	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	rytuksymab	inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	dowolny	-
Punkty końcowe	punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	dowody z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa	inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim; publikacje dostępne w pełnym tekście. 	inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych, badania opublikowane jedynie w postaci protokołu z badań (dotyczące tyko metodyki)

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

** Zgodnie ze szczegółowymi informacjami przekazanymi w zleceniu MZ

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono: 2 retrospektywne opisy serii przypadków (Ebbo 2017 i Lee 2015), które zostały włączone do niniejszego opracowania w ramach oceny skuteczności praktycznej oraz 2 badania wtórne oceniające skuteczność kliniczną (Detiger 2019 i Andrew 2013).

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Ebbo 2017 <i>Źródło finansowania:</i> <i>francuskie</i> <i>Ministerstwo Zdrowia,</i> <i>CSL Behring France,</i> <i>ADEREM</i>	Opis serii przypadków pacjentów z objawami ocznymi w przebiegu IgG4-RD, wyodrębnionych z francuskiego rejestru pacjentów z IgG4-RD. Pacjenci byli włączani do rejestru w latach 2009-2016.	<u>Kryteria włączenia:</u> Spełnienie zmodyfikowanych kryteriów diagnostycznych IgG4-RD, obejmujących: <ul style="list-style-type: none"> kliniczne lub radiologiczne rozpoznanie nacieków lub narośli zlokalizowanych w charakterystycznych dla IgG4-RD organach/narządach; podwyższony poziom IgG4 > 1,35g/L; wystąpienie guza zapałnego oczodołu. 	<ul style="list-style-type: none"> Charakterystyka kliniczna pacjentów; Ocena patologiczna pacjentów; Odpowiedź na leczenie (biologiczna, całkowita, częściowa i brak), oceniane na podstawie ocen klinicznych, biologicznych oraz radiologicznych; Odpowiedź całkowitą zdefiniowano jako całkowite ustąpienie objawów

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 147 pacjentów w rejestrze; • 25 pacjentów z objawami ocznymi; <p>W badaniu, ze względu na dostępne dane, ostatecznie uwzględniono 19 pacjentów.</p>	<p>Odpowiedź częściową zdefiniowano jako częściowe ustąpienie objawów;</p> <p>Brak odpowiedzi zdefiniowano jako całkowity brak poprawy lub pogorszenie objawów;</p> <p>Odpowiedź biologiczną zdefiniowano jako normalizację poziomu IgG4.</p>
<p>Lee 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institutes of Health grant nr. 1K23EY0249210-01.</p>	Opis serii 3 przypadków	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z objawami ocznymi w przebiegu IgG4-RD <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 pacjentów; 	<ul style="list-style-type: none"> • Charakterystyka kliniczna pacjentów;

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia włączonych badań:

- w badaniu Ebbo 2017 nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących poszczególnych pacjentów, w związku z czym nie jest możliwe ustalenie, czy RTX był stosowany u pacjentów z objawami ocznymi IgG4-RD;
- w badaniu Lee 2015, RTX został zastosowany jedynie u 1 pacjenta.
- odnalezione przeglądy systematyczne są oparte o dane pochodzące z niskiej jakości badań pierwotnych (opisach przypadków i serii przypadków). Brak badań RCT, z grupą kontrolną lub z dużą liczbą uczestników;
- w odnalezionych badaniach nie przedstawiono informacji dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

6.2. Wyniki przeglądu

6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Tabela 9. Opis przeglądów systematycznych

Autor i rok przeglądu	Metodyka przeglądu	Opis przeglądu
<p>Detiger 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano</p>	<p>Przegląd systematyczny</p> <p>P: pacjenci z objawami ocznymi w przebiegu IgG4-RD</p> <p>I: konwencjonalne i biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>conventional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs, c/b DMARDs</i>)</p> <p>C: nie określono</p> <p>O: ocena skuteczności leczenia (odpowiedź dobra, częściowa lub brak)</p> <p>Odpowiedź dobrą zdefiniowano jako całkowite ustąpienie objawów lub stabilizację choroby bez konieczności leczenia;</p> <p>Odpowiedź częściową zdefiniowano jako częściowe ustąpienie objawów lub konieczność stosowania leczenia podtrzymującego;</p> <p>Brak odpowiedzi zdefiniowano jako całkowity brak poprawy lub pogorszenie objawów;</p> <p>Przeglądane bazy: PubMed (m.in. Medline, National Library</p>	<p>Do przeglądu włączono 35 badań, w których zidentyfikowano 95 pacjentów leczonych c/b DMARDs.</p> <p>Wyniki:</p> <p>Mediana wieku pacjentów wynosiła 49 lat (zakres 5-83 lata), 41 kobiet i 54 mężczyzn. Średnie stężenie IgG4 wynosiło 563 mg/dl (n=40, zakres 13-3820 mg/dl (norma: 8-140 mg/dl));</p> <p>Mediana okresu follow-up wynosiła 36 miesięcy (n=60, zakres 5-360 miesięcy);</p> <p>U pacjentów występowały różnorodne postaci/lokalizacje objawów ocznych w przebiegu IgG4-RD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gruczoły łzowe u 66% pacjentów; • tkanki miękkie oczodołu u 32% pacjentów; • mięśnie zewnątrzgałkowe u 29% pacjentów. <p>Objawy IgG4-RD w innych narządach występowały u 65 pacjentów (65%). Najczęściej objawy dotyczyły:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gruczołów ślinowych u 41 pacjentów (43%); • węzły chłonne u 26 pacjentów (27%); • trzustka u 19 pacjentów (20%). <p>Glikokortykosteroidy (GKS) był stosowane w I linii leczenia u 79 z 95 pacjentów. Rituksymab (RTX) w monoterapii został zastosowany w ramach</p>

	<p>of Medicine, PubMed Central), Embase, Web of Science oraz Cochrane Library. Uwzględniono badania opublikowane przed 3 stycznia 2018 r.</p> <p>W przeglądzie nie uwzględniono wcześniej opublikowanych przeglądów systematycznych i meta-analiz.</p>	<p>leczenia I linii u 11 pacjentów. U 1 pacjenta w ramach leczenia I linii zastosowano leczenie skojarzone metotreksat + RTX.</p> <p>Początkowa dawka prednizonu wynosiła zwykle 0,5-1 mg/kg/dzień natomiast metyloprednizonu 1 g.</p> <p>U większości pacjentów (89%) wystąpiła odpowiedź na leczenie GKS w I linii. Nawrót choroby w trakcie obniżania dawki GKS wystąpił u 12 pacjentów (14%) spośród 83 pacjentów leczonych GKS. Po zakończeniu leczenia GKS nawrót choroby wystąpił u 30 pacjentów (36%). Pełna i trwała remisja po zaprzestaniu leczenia GKS wystąpiła u 3 pacjentów (4%).</p> <p>Spośród klasycznych DMARDs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat był stosowany u 27% pacjentów; • azatiopryna była stosowana u 15% pacjentów; • mykofenolan mofetylu był stosowany u 11% pacjentów; <p>Spośród biologicznych DMARDs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RTX był stosowany u 59% pacjentów; • infliksymab był stosowany u 5% pacjentów; • abatacept oraz adalimumab zostały zastosowane u pojedynczych pacjentów; • takrolimus i idometakin zostały zastosowane u 1 pacjenta. <p>Cyklofosfamid został zastosowany u 17% pacjentów.</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności leczenia RTX. Dane dotyczące pozostałych terapii znajdują się w publikacji źródłowej.</p> <p>U pacjentów leczonych RTX (n=57), dobra odpowiedź wystąpiła u 53 pacjentów (93%).</p> <p>U jednego pacjenta (2%) wystąpiła oporność na leczenie, natomiast u 3 pacjentów (5%) w trakcie leczenia RTX nastąpił postęp choroby.</p> <p>Nawrót choroby po terapii RTX wystąpił u 5 pacjentów (9%).</p> <p>Po zakończeniu leczenia indukcyjnego RTX u 11 pacjentów (19%) konieczne było zastosowanie leczenia podtrzymującego: GKS u 5 pacjentów, mykofenolan mofetylu u 2 pacjentów, RTX u 1 pacjenta. W przypadku 2 pacjentów nie podano rodzaju terapii podtrzymującej.</p> <p>Dawkowanie RTX nie było podane we wszystkich badaniach. Dawka zwykle wynosiła 1 g w 2 dawkach podawanych co 2 tygodnie.</p> <p>RTX zwykle był włączany w ramach leczenia II i III linii.</p> <p>Zgodnie z opinią autorów publikacji RTX stanowi skuteczną formę leczenia pacjentów z nawrotową postacią ocznych objawów IgG4-RD.</p>
<p>Andrew 2013 <i>Źródło finansowania: nie podano</i></p>	<p>Przegląd systematyczny z meta-analizą</p> <p>P: pacjenci z objawami ocznymi w przebiegu IgG4-RD</p> <p>I: nie określono</p> <p>C: nie określono</p> <p>O: nie określono</p> <p>W opracowaniu uwzględniono publikacje tylko w języku angielskim. Przeglądane bazy: PubMed i Embase (nie podano okresu wyszukiwania).</p>	<p>Do przeglądu włączono wszystkie publikacje dotyczące IgG4-RD z objawami ocznymi.</p> <p>W publikacjach odnaleziono dane dotyczące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 29 pewnych przypadków pacjentów z ocznymi objawami w przebiegu IgG4-RD; • 59 prawdopodobnych przypadków pacjentów z ocznymi objawami w przebiegu IgG4-RD; • 25 możliwych przypadków pacjentów z ocznymi objawami w przebiegu IgG4-RD. <p>20 z odnalezionych przypadków pierwotnie raportowanych jako pacjenci z ocznymi objawami w przebiegu IgG4-RD, uznano za nie spełniających kryteriów wystąpienia choroby i nie zostali włączeni do badania (zwykle z powodu braku danych dotyczących poziomu IgG4).</p> <p>W ramach oceny występowania IgG4-RD z objawami ocznymi uwzględniono kryteria diagnostyczne przedmiotowej choroby opracowane przez grupę specjalistów klinicznych działającą przy Ministerstwie Zdrowia, Pracy i Pomocy Społecznej Japonii.</p> <p>Spośród 88 pewnych lub prawdopodobnych przypadków pacjentów z ocznymi objawami w przebiegu IgG4-RD, mediana wieku wystąpienia objawów wynosiła 55,5 lat (SD = 12,9 lat).</p> <p>Spośród pewnych lub prawdopodobnych przypadków pacjentów z ocznymi objawami w przebiegu IgG4-RD, 36 pacjentów było w I linii leczonych GKS. U 18 z nich (50%) po zaprzestaniu terapii wystąpił nawrót choroby. Najczęściej stosowana dawka prednizonu wynosiła 0,6 mg/kg/dzień i była obniżana 0,5 mg co 1-2 tygodnie.</p> <p>Terapia immunosupresyjna jest zwykle stosowana u pacjentów z nawrotem choroby po terapii GKS. Odnaleziono 7 pewnych lub prawdopodobnych przypadków pacjentów z ocznymi objawami w przebiegu IgG4-RD.</p>

		<p>leczonych za pomocą leków z tej grupy. Odpowiedź całkowita wystąpiła u 2 z nich. Najczęściej stosowany był metotreksat oraz mykofenolan mofetylu.</p> <p>Odnaleziono 10 przypadków pacjentów (w tym 5 pewnych lub prawdopodobnych) z ocznymi objawami w przebiegu IgG4-RD, u których zastosowano leczenie RTX. W ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia terapii RTX pełna odpowiedź wystąpiła u 9 z nich (w tym u wszystkich pewnych lub prawdopodobnych). Nawroty choroby wystąpiły u 2 pacjentów i zostały one wyleczone ponowną terapią RTX.</p>
--	--	---

6.2.2. Skuteczność praktyczna

Ebbo 2017

Wszyscy pacjenci (n=19) w I linii leczenia otrzymali prednizon. U 12 pacjentów został on podany w ramach terapii ocznych objawów IgG4-RD, natomiast w pozostałych przypadkach leczono inne lokalizacje IgG4-RD. Nawrót choroby wystąpił u 13 pacjentów (68,4%) po pierwszym rzucie leczenia GKS. W ramach leczenia II rzutu zastosowano:

- RTX u 8 pacjentów;
- azatioprynę u 6 pacjentów;
- metotreksat u 1 pacjenta;
- mykofenolan mofetylu u 2 pacjentów.

Podczas ostatniej obserwacji follow-up, 72,2% pacjentów otrzymywało leczenie podtrzymujące. Mediana okresu follow-up wynosiła 40,2±79,2 miesiąca (zakres 3-115 miesięcy).

U wszystkich (z wyjątkiem 1) pacjentów leczonych RTX wystąpiła całkowita odpowiedź kliniczna oraz całkowita lub częściowa odpowiedź radiologiczna.

Lee 2015

Z pośród 3 opisanych przypadków, RTX powinien zostać zastosowany u 1 pacjenta, jednak ostatecznie ze względu na posiadane przez niego ubezpieczenie nie został podany (zastosowano w zastępstwie metotreksat). W przypadku jednego pacjenta zastosowano RTX w ramach I linii leczenia i okazał się skuteczny – brak nawrotu choroby w trakcie 2 letniego okresu obserwacji.

Opinia eksperta

Tabela 10. Skuteczność praktyczna wg ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób wewnętrznych
„Przewiduję uzyskanie remisji choroby. Czas trwania remisji jest trudny do przewidzenia. Prawdopodobnie konieczne będą kolejne podania leku.”

7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

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

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

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

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa na podstawie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów:

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

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

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

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

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

W dniu 27.12.2019 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), European Medicines Agency (EMA) oraz Food and Drug Administration (FDA) w celu odnalezienia dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego MabThera. Odnalezione komunikaty dotyczyły jedynie działań niepożądanych, które zostały już uwzględnione w aktualnym ChPL MabThera (m.in. ciężkie reakcje na wlew, zaburzenia o charakterze krążeniowo-oddechowym, ciężkie reakcje skórne, reaktywacja WZW typu B).

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Jak wskazano w rozdz. 4.2.2. niniejszego opracowania, guz zapalny oczodołu w przebiegu choroby IgG4-zależnej (ICD-10: H05.1) nie jest wskazaniem zarejestrowanym dla leku MabThera. Został on zarejestrowany do stosowania w leczeniu: chłoniaków nieziarnicznych, przewlekłej białaczki limfocytowej, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń oraz pęcherzycy zwykłej (w raportach EMA, balans korzyści do ryzyka dla leku MabThera oceniono jako pozytywny [AR EMA 2016/2014/2013/2010]).

Tabela 11. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii wg opinii eksperta

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób wewnętrznych
„Zdecydowanie przewyższają korzyści zdrowotne nad ryzykiem podania leku. Lek jest od wielu lat stosowany w innych wskazaniach.”

9. Konkurencyjność cenowa

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

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

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

- 1 osoba – wg prof. dr hab. n. med. Zbigniewa Zdrojewskiego (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób wewnętrznych);

W zleceniu MZ wskazano, iż planowana liczba cykli leczenia RTX wynosi 1, podczas których zużyciu ulegną 4 ampułki leku.

Koszty terapii RTX przedstawiono w trzech wariantach. W pierwszym wykorzystano dane ze zlecenia MZ, zgodnie z którym koszt 1 cyklu leczenia 1 pacjenta (2 podania po 2 fiołki, co 14 dni) wynosi ██████ PLN netto. W drugim wariantcie zastosowano cenę RTX z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2019 r. (aktualnego na dzień ukończenia niniejszego opracowania), przy której koszt 1 cyklu leczenia 1 pacjenta wyniósł 26 tys. PLN brutto. W trzecim wariantcie koszt 1 cyklu leczenia oszacowano w oparciu o cenę leku, wyliczoną zgodnie z komunikatem DGL za okres I.2018 - II.2019 r., przy której wyniósł on 19 tys. PLN brutto za leczenie 1 pacjenta.

Tabela 12. Dane kosztowe dla technologii ocenianej

	na podstawie danych ze zlecenia MZ (netto) [PLN]	na podstawie danych z obwieszczenia MZ (brutto) ^A [PLN]	na podstawie komunikatu NFZ (brutto) ^B [PLN]
na 1 pacjenta za 1 cykl	██████	25 669,24	18 897,91
na 1 pacjenta za roczną terapię (52 tyg.)	██████	154 015,44	113 387,4

^A uwzględniono wysokość limitu finansowania wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.01.2020 r.

^B komunikat DGL za okres styczeń 2018 -luty 2019 r.

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

W Agencji w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu twardziny układowej, w dniu 27.12.2019 r. przeszukano następujące strony internetowe:

- National Institute For Health And Clinical Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- Guidelines International Network (GIN) <https://www.g-i-n.net/>;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>;
- Trip database <https://www.tripdatabase.com/>.

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

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych wytycznych wydanych przez specjalistyczne towarzystwo naukowe dotyczące leczenia pacjentów z IgG4-RD. W odnalezionej publikacji Iaccarino 2019, w ramach której przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wszystkich dostępnych zaleceń, wytycznych, konsensusów oraz innych opracowań dotyczących leczenia IgG4-RD wskazano, iż żadna z odnalezionych prac nie może być uznana za wiarygodną i opartą na wysokiej jakości dowodach wytyczną kliniczną. Podobną ocenę aktualnie dostępnych wytycznych klinicznych wskazał w swojej opinii ankietowany przez agencję ekspert kliniczny. W publikacji Iaccarino 2019 za najbardziej wartościowe opracowanie uznano międzydyscyplinarny konsensus ekspertów (Khosroshahi 2015), który został opisany w poniższej tabeli. Dodatkowo przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z IgG4-RD opracowane i zamieszczone w przeglądzie systematycznym Detiger 2019.

Tabela 13. Wytyczne kliniczne

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
<p>Detiger 2019 (przeгляд systematyczny)</p>	<p><u>Przedmiotowa publikacja stanowi przegląd systematyczny jednak w jego ramach przedstawiono opracowane na podstawie jego wyników zalecenia postępowania terapeutycznego u pacjentów z ocznymi objawami IgG4-RD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS powinny być stosowane w ramach I linii leczenia pacjentów z ocznymi objawami IgG4-RD. Dawka początkowa GKS powinna wynosić 0,5-1 mg/kg/dzień prednizonu; • U pacjentów z nawrotową, ciężką postacią choroby lub w przypadku chorych z zaburzeniami wzroku powinno się stosować RTX w dawce 2 x 1g podany co 2 tygodnie w połączeniu z GKS (obniżanie dawki GKS po 3 miesiącach terapii). Na początku można zastosować w ramach leczenia indukcyjnego uderzeniową dawkę GKS (1g dożylnie w dniach 1-3). Terapię RTX należy powtarzać co 6 miesięcy przez okres 2 lat. W przypadku nawrotów należy zastosować cyklofosamid; • U lżejszych przypadków w ramach terapii podtrzymującej lub w trakcie obniżania dawki GKS, można stosować mykofenolan mofetylu lub infl ksymba; • U pacjentów z chorobą oporną na leczenie lub z uciskową neuropatią wzrokową lub proptozą należy rozważyć radioterapię lub zabieg chirurgiczny. Dawka powinna wynosić 20-30 Gy podanych w 10-15 sesjach.
<p>Khosroshahi 2015 (międzynarodowy konsensus ekspertów)</p>	<p><u>Wytyczne opracowane na podstawie konsensusu 42 międzynarodowych ekspertów z 8 różnych specjalizacji dotyczące leczenia pacjentów z IgG4-RD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Do wykonania dokładnego różnicowania IgG4-RD konieczne jest przeprowadzenie: oceny historii choroby, badania fizykalnego pacjenta, ocena wybranych parametrów laboratoryjnych oraz oceny badań radiologicznych (zgoda 96% ekspertów); • W celu potwierdzenia diagnozy mocno zalecane jest przeprowadzenie biopsji (zgoda 94% ekspertów); • Wszyscy pacjenci z objawową, aktywną postacią IgG4-RD oraz część pacjentów z bezobjawową postacią IgG4-RD wymagają leczenia, w niektórych przypadkach pilnego (zgoda 87% ekspertów); • GKS są preferowanym leczeniem I linii w celu uzyskania remisji, chyba że występują przeciwwskazania dla tej terapii (zgoda 94% ekspertów); • Niektórzy pacjenci powinni być w I linii leczenia terapią skojarzoną GKS + lek immunosupresyjny (zgoda 46% ekspertów); • Po uzyskaniu remisji po zastosowaniu leczenia I linii u części pacjentów korzystne jest zastosowanie leczenia podtrzymującego (zgoda 94% ekspertów); • Ponowne leczenie za pomocą GKS jest wskazane u pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po uprzednim uzyskaniu remisji po leczeniu GKS w I linii. Przy leczeniu nawrotu należy rozważyć

	leczenie za pomocą osłonowego względem sterydów leku immunosupresyjnego (zgoda 81% ekspertów).
--	--

Tabela 14. Technologie alternatywne według eksperta klinicznego

Technologie alternatywne	Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób wewnętrznych
obecnie stosowane w Polsce	„Brak obserwacji w stosowaniu leków biopodobnych rytuksymabu we wskazaniu jw. (wskazaniu ocenianym – komentarz analityka Agencji)”
najtańsze	„Mabthera amp. 500 mg.”
najszybsze	„Mabthera amp. 500 mg.”
rekomendowane w wytycznych klinicznych	„ Obecnie brak jest wytycznych towarzystw naukowych odnośnie leczenia choroby IgG4-zależnej. Co wynika z braku randomizowanych badań klinicznych. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa światowego (...) u pacjentów z oporną na leczenie postacią choroby lub postacią sterydozależną, u których nie można zredukować dawki prednizonu poniżej 5 mg/d, skuteczne jest leczenie rytuksymabem.”

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

Przyjęto, że technologiami alternatywnymi dla RTX mogą być wszystkie substancje czynne wymienione w wytycznych klinicznych, które nie są aktualnie refundowane w Polsce w leczeniu IgG4-RD.

W odnalezionych opracowaniach, które zakwalifikowano do przeglądu wytycznych nie wskazano żadnych leków mogących stanowić alternatywę dla wnioskowanej interwencji.

Dodatkowo, zarówno w treści zlecenia („(...) jedynymi alternatywami są radioterapia lub enukleacja prowadzące do utraty wzroku”), jak i otrzymanej od eksperta klinicznego opinii („U wnioskowanej chorej podjęto już próbę terapii wszystkimi lekami immunosupresyjnymi, w tym wysokodawkową sterydoterapię – nie uzyskano remisji choroby. Grozi jej w tej sytuacji enukleacja (usunięcie zawartości oczodołu), lub radioterapia. W obu przypadkach efektem leczenia jest utrata wzroku”), jednoznacznie wskazano, iż nie ma alternatywnej technologii lekowej mogącej stanowić komparator dla ocenianej technologii medycznej.

W związku z powyższym uznano, że w rozważanym przypadku nie ma technologii lekowej, która mogłaby stanowić alternatywną terapię lekową dla wnioskowanej populacji.

12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Detiger 2019	Detiger SE, Karim AF, Verdijk RM. The treatment outcomes in IgG4-related orbital disease: a systematic review of the literature. <i>Acta Ophthalmol.</i> 2019 Aug;97(5):451-459.
Andrew 2013	Andrew N, Kearney D, Selva D. IgG4-related orbital disease: a meta-analysis and review. <i>Acta Ophthalmol.</i> 2013 Dec;91(8):694-700.
Ebbo 2017	Ebbo M, Patient M, Grados A. Ophthalmic manifestations in IgG4-related disease: Clinical presentation and response to treatment in a French case-series. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2017 Mar;96(10):e6205
Lee 2015	C.S. Lee, G.J. Harocopos, P.K. Rao. IgG4-associated orbital and ocular inflammation. <i>J Ophthalmic Inflamm Infect.</i> 2015; 5: 15.

Rekomendacje kliniczne

Khosroshahi 2015	Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2015 Jul;67(7):1688-99.
------------------	--

Pozostałe publikacje

AR EMA 2010	Assessment report For MabThera (rituximab), 25.10.2010, EMA/615529/2010
AR EMA 2013	CHMP) extension of indication variation assessment report MabThera, 21.03.2013, EMA/462277/2013
AR EMA 2014	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report MabThera International non-proprietary name: rituximab, 23.01.2014, EMA/CHMP/71722/2014
AR EMA 2016	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report MabThera International non-proprietary name: rituximab, 01.04.2016, EMA/276108/2016
ChPL MabThera	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 19.12.2019 r.)
Obwieszczenie Ministra Zdrowia	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r.
Grygiel-Górniak 2016	B. Grygiel-Górniak, M. Puszczewicz. Choroby IgG4-zależne. <i>Reumatologia</i> 2016; supl. 1: 74-75
Grygiel-Górniak 2013	B. Grygiel-Górniak, M. Puszczewicz. Choroby IgG4-zależne – nowe spojrzenie w reumatologii. <i>Reumatologia</i> 2013; 51, 4: 284-292
Iaccarino 2019	Iaccarino L, Talarico R, Scirè CA. IgG4-related diseases: state of the art on clinical practice guidelines. <i>RMD Open.</i> 2019 Jan 19;4(Suppl 1):e000787
komunikat DGL styczeń-grudzień 2018	Komunikat DGL: Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych według kodów EAN od stycznia 2018 do lutego 2019, https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7349.html (dostęp: 07.01.2020)
Sebastian 2018	A. Sebastian. Choroby związane z IgG4. Katedra i Klinika Reumatologii UM we Wrocławiu. https://www.przegladreumatologiczny.pl/choroby_zwizane_z_igg4/

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 23.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
18	Search ((((((Orbit[Title/Abstract] OR Eye Socket[Title/Abstract] OR Eye Sockets[Title/Abstract])) OR "Orbit"[Mesh])) AND ((((((IgG4-RD[Title/Abstract] OR ((((((Related Disease[Title/Abstract] OR Related Diseases[Title/Abstract] OR Associated Autoimmune Diseases[Title/Abstract] OR Associated Autoimmune Disease[Title/Abstract] OR Related Systemic Disease[Title/Abstract])) AND IgG4[Title/Abstract])) OR ((G4-Related Disease[Title/Abstract] OR G4-Related Diseases[Title/Abstract])) OR "Immunoglobulin G4-Related Disease"[Mesh])) AND ((((((Mabthera[Title/Abstract] OR Rituxan[Title/Abstract] OR IDEC C2B8[Title/Abstract] OR IDEC-C2B8[Title/Abstract] OR GP2013[Title/Abstract])) OR Rituximab[Title/Abstract])))))))	7
17	Search (((Orbit[Title/Abstract] OR Eye Socket[Title/Abstract] OR Eye Sockets[Title/Abstract])) OR "Orbit"[Mesh]	37548
16	Search ((Orbit[Title/Abstract] OR Eye Socket[Title/Abstract] OR Eye Sockets[Title/Abstract]	26156
15	Search "Orbit"[Mesh]	16994
14	Search ((((((IgG4-RD[Title/Abstract] OR ((((((Related Disease[Title/Abstract] OR Related Diseases[Title/Abstract] OR Associated Autoimmune Diseases[Title/Abstract] OR Associated Autoimmune Disease[Title/Abstract] OR Related Systemic Disease[Title/Abstract])) AND IgG4[Title/Abstract])) OR ((G4-Related Disease[Title/Abstract] OR G4-Related Diseases[Title/Abstract])) OR "Immunoglobulin G4-Related Disease"[Mesh])) AND ((((((Mabthera[Title/Abstract] OR Rituxan[Title/Abstract] OR IDEC C2B8[Title/Abstract] OR IDEC-C2B8[Title/Abstract] OR GP2013[Title/Abstract])) OR Rituximab[Title/Abstract])))))))	191
13	Search (((IgG4-RD[Title/Abstract] OR ((((((Related Disease[Title/Abstract] OR Related Diseases[Title/Abstract] OR Associated Autoimmune Diseases[Title/Abstract] OR Associated Autoimmune Disease[Title/Abstract] OR Related Systemic Disease[Title/Abstract])) AND IgG4[Title/Abstract])) OR ((G4-Related Disease[Title/Abstract] OR G4-Related Diseases[Title/Abstract])) OR "Immunoglobulin G4-Related Disease"[Mesh]	2380
12	Search ((IgG4-RD[Title/Abstract] OR ((((((Related Disease[Title/Abstract] OR Related Diseases[Title/Abstract] OR Associated Autoimmune Diseases[Title/Abstract] OR Associated Autoimmune Disease[Title/Abstract] OR Related Systemic Disease[Title/Abstract])) AND IgG4[Title/Abstract])) OR ((G4-Related Disease[Title/Abstract] OR G4-Related Diseases[Title/Abstract]	2333
11	Search IgG4-RD[Title/Abstract]	829
10	Search ((((((Related Disease[Title/Abstract] OR Related Diseases[Title/Abstract] OR Associated Autoimmune Diseases[Title/Abstract] OR Associated Autoimmune Disease[Title/Abstract] OR Related Systemic Disease[Title/Abstract])) AND IgG4[Title/Abstract]	2213
9	Search (((Related Disease[Title/Abstract] OR Related Diseases[Title/Abstract] OR Associated Autoimmune Diseases[Title/Abstract] OR Associated Autoimmune Disease[Title/Abstract] OR Related Systemic Disease[Title/Abstract]	31300
8	Search IgG4[Title/Abstract]	8738
7	Search (G4-Related Disease[Title/Abstract] OR G4-Related Diseases[Title/Abstract]	515
6	Search "Immunoglobulin G4-Related Disease"[Mesh]	226
5	Search ((((((Mabthera[Title/Abstract] OR Rituxan[Title/Abstract] OR IDEC C2B8[Title/Abstract] OR IDEC-C2B8[Title/Abstract] OR GP2013[Title/Abstract])) OR Rituximab[Title/Abstract])) OR "Rituximab"[Mesh]	22579
4	Search ((((((Mabthera[Title/Abstract] OR Rituxan[Title/Abstract] OR IDEC C2B8[Title/Abstract] OR IDEC-C2B8[Title/Abstract] OR GP2013[Title/Abstract])) OR Rituximab[Title/Abstract]	19815
3	Search (((Mabthera[Title/Abstract] OR Rituxan[Title/Abstract] OR IDEC C2B8[Title/Abstract] OR IDEC-C2B8[Title/Abstract] OR GP2013[Title/Abstract]	479
2	Search Rituximab[Title/Abstract]	19704
1	Search "Rituximab"[Mesh]	13957

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 23.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp rituximab/	75255
2	rituximab.ab,kw,ti.	43778

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
3	Mabthera.ab,kw,ti.	378
4	Rituxan.ab,kw,ti.	580
5	IDEC C2B8.ab,kw,ti.	59
6	IDECC2B8.ab,kw,ti.	2
7	GP2013.ab,kw,ti.	26
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	44133
9	1 or 8	77718
10	exp immunoglobulin G4 related disease/	2729
11	G4-Related Disease.ab,kw,ti.	639
12	G4-Related Diseases.ab,kw,ti.	18
13	IgG4.ab,kw,ti.	13383
14	Related Disease.ab,kw,ti.	12906
15	Related Diseases.ab,kw,ti.	28196
16	Associated Autoimmune Diseases.ab,kw,ti.	413
17	Associated Autoimmune Disease.ab,kw,ti.	235
18	Related Systemic Disease.ab,kw,ti.	267
19	14 or 15 or 16 or 17 or 18	40732
20	13 and 19	3466
21	IgG4-RD.ab,kw,ti.	1382
22	11 or 12 or 21	1676
23	20 or 22	3607
24	10 or 23	4245
25	9 and 24	601
26	exp orbit/	14024
27	Orbit.ab,kw,ti.	20214
28	Eye Socket.ab,kw,ti.	220
29	Eye Sockets.ab,kw,ti.	74
30	27 or 28 or 29	20428
31	26 or 30	30516
32	25 and 31	47

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 23.12.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees]	1011
#2	(Rituximab):ti,ab,kw OR (Mabthera):ti,ab,kw OR (Rituxan):ti,ab,kw OR (GP2013):ti,ab,kw OR (IDEC C2B8):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4558
#3	#1 OR #2	4558
#4	MeSH descriptor: [Immunoglobulin G4-Related Disease] explode all trees	2
#5	("G4-Related Disease"):ti,ab,kw OR ("G4-Related Diseases"):ti,ab,kw OR ("IgG4-RD"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	(IgG4):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	959
#7	(Related Disease):ti,ab,kw OR (Related Diseases):ti,ab,kw OR (Associated Autoimmune Diseases):ti,ab,kw OR (Associated Autoimmune Disease):ti,ab,kw OR (Related Systemic Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	95215
#8	#6 AND #7	181
#9	#8 OR #5 OR #4	181
#10	#9 AND #3	4

13.2. Diagram selekcji badań

