



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

MabThera (rytuksymab)
we wskazaniu:

**skazy krwotoczne zależne od obecności krążących
antykoagulantów (ICD10: D68.3)**

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

Nr: OT.422.132.2020

Data ukończenia: 28.10.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2020 r., poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r. poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Roche Registration GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche Registration GmbH) 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 2020 r., poz. 695) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r. poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Roche Registration GmbH).

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 695) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, dawniej czas kaolinowo-kefalinowy (ang. activated partial thromboplastin time)
AvWS	nabyty zespół von Willebranda (ang. acquired von Willebrand syndrome)
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
BSH	British Society for Haematology
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CT	tomografia komputerowa (ang. computed tomography)
EHA	European Hematology Association
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
FVIII:C	czynnik VIII, czynnik antyhemofilowy (ang. factor VIII)
HNG	Stowarzyszenie Hematologii Nowej Generacji
i.v.	podanie dożylnie (łac. intra venam)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IgG	immunoglobuliny typu G
ISEH	International Society for Experimental Hematology
ISH	International Society of Hematology
ITP	Małopłytkowość immunologiczna (ang. immune thrombocytopenia)
IVIG	dożylnie preparaty immunoglobulin ludzkich (ang. intravenous immune globulin)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
MALT	chłoniak MALT (ang. mucosa associated lymphoid tissue lymphoma)
MLB	monoklonalna limfocytoza B-komórkowa (ang. monoclonal B-cell lymphocytosis)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NHC	Nordic Hemophilia Council
p.c.	powierzchnia ciała
PML	postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy)
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów
RCT	randomizowane badanie kontrolowane (ang. randomized controlled trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RTX	rytuksymab
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
vWF	czynnik von Willebranda (ang. von Willebrand factor)
vWF:Ag	aktywność antygenu czynnika von Willebranda,

vWF:CB	wiązanie kolagenu do vWF (ang. collagen binding)
vWF:RCo	aktywność kofaktora rystocetyny
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	17
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	18
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	19
6. Konkurencyjność cenowa	21
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	23
8. Piśmiennictwo	24
9. Załączniki.....	25
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	25

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera we wskazaniu: skazy krwotoczne zależne od obecności krążących antykoagulantów (ICD10: D68.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- „wcześniejsze leczenie: deksametazon w pulsach, immunoglobuliny;
- szczegółowe rozpoznanie: nabyty zespół von Willebranda;
- pacjentka otrzymała zgodę na pokrycie kosztów leku Mabthera w fiolkach 100 mg (koszt terapii nie przekraczał ¼ wartości PKB, pierwszy wniosek w tym wskazaniu)”

Na podstawie powyższych informacji uznano, iż niniejsza ocena dotyczy zastosowania rytuksymabu w ramach leczenia nabytego zespołu von Willebranda, będącego odmianą skazy krwotocznej zależną od obecności krążących antykoagulantów.

Produkt leczniczy MabThera nie podlegał ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2020 r., produkt leczniczy MabThera jest finansowany ze środków publicznych w ramach: programów lekowych: B.12, B.33 oraz B.75¹ oraz chemioterapii (załącznik C51 rituximabum).

Problem zdrowotny

Nabyty zespół von Willebranda (AvWS, ang. acquired von Willebrand syndrome) jest rzadką skazą krwotoczną, w której objawy kliniczne i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych są podobne do występujących we wrodzonej postaci choroby von Willebranda. Cechami charakterystycznymi dla AvWS są brak wcześniejszych objawów skazy, występowanie w późniejszym wieku oraz negatywny wywiad rodzinny.

W 2000 roku w międzynarodowym rejestrze ISTH (ang. International Society on Thrombosis and Haemostasis) znalazło się 186 chorych, a dotychczas opisano ponad 300 przypadków pacjentów z AvWS na świecie. Według rejestru ISTH, AvWS najczęściej występuje w chorobach limfoproliferacyjnych, mieloproliferacyjnych, układu sercowo-naczyniowego, guzach łitych oraz w schorzeniach autoimmunologicznych. Łącznie nowotwory hematologiczne stanowią najliczniejszą grupę, w której jest obserwowany AvWS. Rzadziej opisywano AvWS w przebiegu niedoczynności tarczycy, mocznicy, po niektórych lekach oraz jako postać samoistną, bez towarzyszących chorób. W ostatnich latach znacznie wzrosła liczba opisów AvWS w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego. Nabyty zespół von Willebranda może wystąpić w każdym wieku, ale najczęściej jest diagnozowany u dorosłych ze średnią wieku 62 lata (zakres 2–96 lat). Częstość występowania AvWS jest trudna do oszacowania z powodu zbyt małej rozpoznawalności i błędnych rozpoznań.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W związku z brakiem dostępnych danych, ocena istotności stanu klinicznego możliwa jest jedynie na podstawie danych literaturowych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego, przedstawionych w rozdziale 2.1 niniejszego opracowania.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono 6 opisów przypadków pacjentów, u których jednym ze schorzeń jest AvWS (Basnet 2017, Gavva 2017, Kanakry 2013, Biondo 2012, Mazoyer 2009, Grimaldi 2008). Włączone do analizy opisy przypadków nie wskazywały jednoznacznie, iż pacjenci raportowani w ramach opisów przypadków odpowiedzieli na leczenie RTX.

W publikacjach Basnet 2017 oraz Gavva 2017 nie odnaleziono informacji, w której autorzy wykazywaliby na powodzenie lub niepowodzenie terapii RTX. Niemniej jednak podano, iż jedna pacjentka zmarła (Gavva 2017).

W przypadku dwóch badań (Kanakry 2013 oraz Biondo 2012) u pacjentów raportowano poprawę ich stanu. Wskazywano na odpowiedź na leczenie. U przedstawionych pacjentów poziom m.in. aktywności koagulacyjnej

¹ B.12 "Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10: C82, C83)", B.33 "Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)", B.75 "Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)".

czynnika VIII przed leczeniem wynosił 11% (Kanakry 2013) oraz mniej niż 0,6 j.m./ml (Biondo 2012), natomiast po zastosowanym leczeniu, m.in. rytuksymabem – FVIII:C wyniósł 103% oraz 0,96 j.m./ml (Biondo 2012).

W dwóch publikacjach (Mazoyer 2009 oraz Grimaldi 2008) raportowano, iż leczenie RTX okazało się nieskuteczne, a parametry biochemiczne krwi oceniane w niniejszych badaniach nie uległy poprawie.

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania RTX u pacjentów z AvWS, tylko w jednym przypadku wskazano, iż podczas terapii RTX nie raportowano skutków ubocznych (Biondo 2012).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego MabThera. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Ponadto, ograniczona ilość i jakość doniesień naukowych (opisy przypadków) uniemożliwia ocenę relacji korzyści do ryzyka.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt miesięcznej terapii lekiem MabThera w dawce 500 mg/m² p.c. na tydzień wyniesie: ██████████ PLN brutto. Koszt ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ wyniesie 25 669,24 PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistych cen leków (w tym RSS).

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w ramach konkurencyjności cenowej.

² **Komentarz Analityka Agencji:** Do obliczeń przyjęto lek MabThera w dawce 500 mg, ponieważ jak przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania, pacjentka uzyskała zgodę na finansowanie z własnych środków 100 mg leku w każdym podaniu.

2. Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera we wskazaniu: skazy krwotoczne zależne od obecności krążących antykoagulantów (ICD10: D68.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- „wcześniejsze leczenie: deksametazon w pulsach, immunoglobuliny;
- szczegółowe rozpoznanie: nabyty zespół von Willebranda;
- pacjentka otrzymała zgodę na pokrycie kosztów leku Mabthera w fiolkach 100 mg (koszt terapii nie przekraczał ¼ wartości PKB, pierwszy wniosek w tym wskazaniu)”.

Do przedmiotowego wniosku dołączono następującą opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii – dr n. med. Bożeny Katarzyny Budziszewskiej:

„Zastosowanie rytuksymabu w chorej (...) z nabytym zespołem von Willebranda, po niepowodzeniu leczenia sterydami oraz immunoglobulinami, jest uzasadnione klinicznie. Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego MabThera nie obejmuje leczenia nabytego zespołu von Willebranda, w związku z czym wnioskowane wskazanie stanowi wskazanie „off label”.

Ze względu na rzadkie występowanie nabytego zespołu von Willebranda, najczęściej w przebiegu innych chorób, nie ma ścisłych zaleceń i rekomendacji postępowania w tym schorzeniu.

W literaturze znajdują się liczne opisy przypadków, wskazujące na skuteczność rytuksymabu u pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne

U chorej (...) zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu terapie immunosupresyjne – sterydoterapia i leczenie immunoglobulinami. Ze względu na oporny i nawrotowy charakter choroby, nasilenie skazy krwotocznej skórno-śluzówkowej, utrzymujące się obfite krwawienia miesięczne, krwawienia śluzówkowe prowadzące do anemizacji, leczenie rytuksymabem wydaje się obecnie najlepszą opcją terapeutyczną.”

Na podstawie powyższych informacji zdecydowano, iż niniejsza ocena dotyczy zastosowania rytuksymabu w ramach leczenia nabytego zespołu von Willebranda w rozpoznaniu skazy krwotocznej.

Produkt leczniczy MabThera nie podlegał ocenie Agencji w wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2020 r., produkt leczniczy MabThera jest finansowany ze środków publicznych w ramach:

- programów lekowych:
 - B.12 "Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10: C82, C83)",
 - B.33 "Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)",
 - B.75 "Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)".
- chemioterapii (załącznik C51 rituximabum) we wskazaniach zgodnych z następującymi kodami ICD-10: C81.0, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9, C88, C88.0, C88.1, C88.2, C88.3, C88.7, C88.9, C91, C91.0, C91.1, C91.2, C91.3, C91.4, C91.5, C91.7, C91.9.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Nabyty zespół von Willebranda (AvWS, ang. acquired von Willebrand syndrome) jest rzadką skazą krwotoczną, w której objawy kliniczne i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych są podobne do występujących we wrodzonej postaci choroby von Willebranda. Cechami charakterystycznymi dla AvWS są: brak wcześniejszych objawów skazy, występowanie w późniejszym wieku oraz negatywny wywiad rodzinny. Zespół ten występuje najczęściej w przebiegu innych chorób, takich jak choroby limfoproliferacyjne, mieloproliferacyjne, układu sercowo-naczyniowego, autoimmunologiczne, w niektórych nowotworach niehematologicznych oraz po zastosowaniu pewnych leków. Patogeneza tego zespołu jest złożona i nie została do końca poznana. Do niedoboru bądź zaburzeń aktywności czynnika von Willebranda (vWF) dochodzi wskutek obecności

autoprzeciwiac skierowanych przeciwko vWF, adsorpcji czynnika na komórkach nowotworowych bądź w wyniku mechanicznego uszkodzenia lub proteolizy.

Źródło: Mital 2011

Epidemiologia

W 2000 roku w międzynarodowym rejestrze ISTH (ang. International Society on Thrombosis and Haemostasis) znalazło się 186 chorych, a dotychczas opisano ponad 300 przypadków pacjentów z AvWS na świecie. Według rejestru ISTH, AvWS najczęściej występuje w chorobach limfoproliferacyjnych (48% chorych wpisanych do rejestru), mieloproliferacyjnych (15%), układu sercowo-naczyniowego (21%), guzach litych (5%) oraz w schorzeniach autoimmunologicznych (2%). Łącznie nowotwory hematologiczne stanowią najliczniejszą grupę, w której jest obserwowany AvWS (63%). Spośród chorób limfoproliferacyjnych AvWS najczęściej występuje w gammopatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu (MGUS, ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance) i szpiczaku plazmocytowym, a spośród nowotworów mieloproliferacyjnych — w nadpłytkowości samoistnej. Rzadziej opisywano AvWS w przebiegu niedoczynności tarczycy, mocznicy, po niektórych lekach oraz jako postać samoistną, bez towarzyszących chorób. W ostatnich latach znacznie wzrosła liczba opisów AvWS w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego. Nabyty zespół von Willebranda może wystąpić w każdym wieku, ale najczęściej jest diagnozowany u dorosłych ze średnią wieku 62 lata (zakres 2–96 lat). Częstość występowania AvWS jest trudna do oszacowania z powodu zbyt małej rozpoznawalności i błędnych rozpoznań.

Źródło: Mital 2011

Rokowanie

Nabyty zespół von Willebranda jest rzadką nabytą skazą krwotoczną, występującą najczęściej w przebiegu innych towarzyszących schorzeń. Niestety, mimo występowania objawów klinicznych, często choroba ta pozostaje nierozpoznana. Wczesne postawienie diagnozy warunkuje wdrożenie odpowiedniej terapii i zapobiega poważnym powikłaniom krwotocznym. Poza leczeniem i profilaktyką krwawień w AvWS istotna jest terapia choroby współistniejącej. Uzyskanie remisji tej choroby bardzo często wiąże się z ustąpieniem objawów skazy krwotocznej.

Źródło: Mital 2011

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

W związku z brakiem dostępnych danych, ocena istotności stanu klinicznego możliwa jest jedynie na podstawie danych literaturowych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego, przedstawionych w rozdziale 2.1 niniejszego opracowania.

2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	MabThera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka
Wnioskowane wskazanie	Skazy krwotoczne zależne od obecności krążących antykoagulantów (ICD10: D68.3), nabyty zespół von Willebranda
Wskazania zarejestrowane	U dorosłych w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> • chłoniaki niezaiarnicze (NHL); • przewlekła białaczka limfocytowa (PBL); • reumatoidalne zapalenie stawów; • ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń; • pęcherzyca zwykła;
Wnioskowane dawkowanie	4 podania po 600 mg w tygodniowych odstępach
Droga podania	Wlew dożylny
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	1 miesiąc

Komentarz Analityka Agencji: W ChPL produktu leczniczego MabThera oraz wytycznych klinicznych nie odnaleziono informacji bezpośrednio wskazujących na mechanizm działania rytuksymabu w przedmiotowej populacji. Mechanizm ten może być oparty o działanie immunosupresyjne cząsteczki.

Rozpatrywane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym (off-label).

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia rytuksymabem pacjentów z nabytym zespołem von Willebranda dokonano przeszukiwania w bazie informacji medycznej: PubMed (via Medline). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15 października 2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazie 1 osoba.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	chorzy z nabytym zespołem von Willebranda w przebiegu skazy krwotocznej zależnej od obecności krążących antykoagulantów (ICD10: D68.3)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	rytuksymab (RTX)	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne, • badania retrospektywne, • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace pogładowe, • przeglądy niesystematyczne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

Selekcję badań wykonało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono 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 jedną publikację spełniającą kryteria włączenia (Kanaky 2013). Przeszukanie niesystematyczne przeprowadzono niezależnie od wyników przeglądu systematycznego. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego przy użyciu wyszukiwarki internetowej odnaleziono pięć publikacji naukowych dotyczących wnioskowanej populacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące opisy przypadków: Basnet 2017, Gavva 2017, Kanakry 2013, Biondo 2012, Mazoyer 2009 oraz Grimaldi 2008.

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Basnet 2017 <u>Źródło finansowania:</u> <i>brak informacji</i></p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> Opis przypadku <u>Interwencja:</u> Jeden cykl rytuksymabu.</p>	<p><u>Opis pacjenta:</u> 79-letni mężczyzna, u którego tydzień po wypadku samochodowym wystąpił krwiak w przestrzeni zaotrzewnowej. Wywiad rodzinny dotyczący krwawienia był negatywny. <u>Zastosowanie leczenia:</u> Czynniki VIII, haemate P (czynnik VIII + czynnik von Willebranda), dwa cykle IVIG oraz doustne steroidy.</p>
<p>Gavva 2017 <u>Źródło finansowania:</u> <i>brak informacji</i></p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> Opis przypadku <u>Interwencja:</u> 4 tygodniowe dawki rytuksymabu (375 mg/m²)</p>	<p><u>Opis pacjenta:</u> 20-letnia Afroamerykanka bez wcześniejszej historii choroby, ani wcześniejszych przypadków krwawień w rodzinie, przyjęta do szpitala z ciężkim krwotokiem poporodowym po drugim porodzie siłami natury, w którym czynność skurczowa rozpoczęła się spontanicznie (pierwszy poród siłami natury dwa lata wcześniej przebiegał bez nadmiernej utraty krwi). <u>Zastosowanie leczenia:</u> Koncentrat VWF, prednizon, IVIG, przetoczenie koncentratu krwinek, kwas aminokapronowy, rekombinowany aktywowany czynnik VII, worykonazol, hydroksychlorochina.</p>
<p>Kanakry 2013 <u>Źródło finansowania:</u> <i>brak informacji</i></p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> Opis przypadku <u>Interwencja:</u> Terapia przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20 (375 mg/m² rytuksymabu w czterech tygodniowych dawkach, a następnie 375 mg/m² co 90 dni).</p>	<p><u>Opis pacjenta:</u> 84-letni mężczyzna z nabytym zespołem von Willebranda ze współistniejącą monoklonalną limfocytosą B-komórkową (MLB, ang. monoclonal B-cell lymphocytosis) bez historii skazy krwotocznej w rodzinie. <u>Zastosowanie leczenia:</u> IVIG (dożylny preparaty immunoglobulin ludzkich, ang. intravenous immune globulin) w dawce 0,5 g/kg/dzień przez 4 dni w ramach leczenia krwawień po resekcji gruczołka dwunastnicy.</p>
<p>Biondo 2012 <u>Źródło finansowania:</u> <i>brak informacji</i></p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> Opis przypadku <u>Interwencja:</u> Jednorazowa dawka rytuksymabu (375 mg/m²) przez cztery kolejne tygodnie.</p>	<p><u>Opis pacjenta:</u> 48-letnia kobieta, z krwawieniem z żołądka, u której zdiagnozowano w 2003 roku zespół von Willebranda oraz ostre zapalenie żołądka. Nie stwierdzono zakażenia <i>Helicobacter pylori</i> ani na innych chorobach żołądka. W 2005 roku wystąpiło ponowne krwawienie z żołądka. Wywiad rodzinny był negatywny dla występowania skaz krwotocznych, a u pacjentki nie zareportowano wcześniejszych krwawień (samoistnych lub pooperacyjnych) przed rokiem 2002, kiedy wystąpiły objawy śluzówkowo-skrone (wybroczyny i obfite krwotoki miesiączkowe). <u>Zastosowanie leczenia:</u> Desmopresyna</p>

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Mazoyer 2009 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> Opis dwóch przypadków PACJENT 1 <u>Interwencja:</u> Rytuksymab (dwa wstrzyknięcia po 350 mg/m² każde). PACJENT 2 Rytuksymab (cztery wstrzyknięcia po 350 mg/m² każde).</p>	<p>PACJENT 1 <u>Opis pacjenta:</u> 91-letni mężczyzna ze zdiagnozowanym AvWS. <u>Zastosowanie leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIG (do planowej operacji), • Wilfactin, Factane oraz IVIG (w leczeniu krwawych wymiotów związanych z owrzodzeniem opuszki dwunastnicy), • Comiesięczne podania IVIG (w celu utrzymania stabilnego poziomu hemoglobiny). <p>PACJENT 2 <u>Opis pacjenta:</u> 43-letni mężczyzna ze zdiagnozowanym AvWS. <u>Zastosowanie leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Desmopresyna, do fibroskopii (owrzodzenie opuszki dwunastnicy) • Comiesięczne podania IVIG przez 2 lata w celu leczenia przewlekłej anemii.
<p>Grimaldi 2008 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> Opis przypadku <u>Interwencja:</u> Cztery cotygodniowe podania rytuksymabu (375 mg/m²).</p>	<p><u>Opis pacjenta:</u> 70-letni mężczyzna ze stwierdzonym AvWS przed alloplastyką stawu kolanowego. Pacjent nie miał wcześniejszych przypadków zaburzeń krzepnięcia. Trzy lata wcześniej przeszedł prostatektomię i wszczepienie sztucznego zwieracza, bez pow. kł. krwotocznych. <u>Zastosowanie leczenia:</u> Omeprazol (w przebiegu wrzodów przełyku)</p>

Ograniczenia badań i analizy:

- Wszystkie dostępne dowody są klasyfikowane na najniższych poziomach klasyfikacji doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT – opisy przypadków (IVD). Wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością;
- Ogólna liczba dowodów naukowych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo omawianej technologii lekowej oraz liczebność badanych prób jest niska, co wynika z rodzaju doniesień naukowych dostępnych dla omawianego rozpoznania, jakim jest nabyty zespół von Willebranda. Należy mieć również na uwadze, że AvWS jest chorobą rzadką (patrz. rozdz. 2.1. niniejszego opracowania);
- U pacjentów w analizowanych opisach przypadków często stosowano kilka terapii, niejednokrotnie jednocześnie (np. RTX i IVIG), co ogranicza wnioskowanie o wpływie ocenianej technologii na stan pacjenta;
- W przypadku większości pacjentów, poza AvWS, raportowano inne schorzenia, m.in. monoklonalną limfocytosę B-komórkową (Kanakry 2013) czy gammopatię monoklonalną (Grimaldi 2008), co może zaburzać ocenę skuteczności wnioskowanej technologii lekowej;
- W opisanych publikacjach nie podawano definicji poprawy klinicznej/odpowiedzi na leczenie (w publikacjach stosowano różnorodne słownictwo, m.in.: „*significantly improved*”, „*this was ineffective*”, „*indicating treatment failure*”);
- W publikacji Basnet 2017 nie podano informacji o dawkowaniu RTX. W pozostałych publikacjach dawkowanie RTX było różne: w czterech przypadkach przyjęto dawkę 375 mg/m² p.c. a cykl trwał cztery tygodnie (Gavva 2017, Biondo 2012, Grimaldi 2008), a następnie podano drugi cykl RTX (Kanakry 2013). W opisie przypadku Mazoyer 2009 dawkowanie RTX wyniosło 350 mg, z cyklem dwutygodniowym dla pierwszego pacjenta oraz czterotygodniowym dla drugiego pacjenta. Mając powyższe na uwadze, należy zaznaczyć, że we wnioskowanej populacji (zgodnie z załączonym do zlecenia wnioskiem) dawkowanie wynosi 600 mg co tydzień (przez okres 1 miesiąca).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Opisy przypadków:

Basnet 2017

79-letni pacjent, u którego zdiagnozowano nabytą chorobę von Willebranda oraz gammopatię monoklonalną o nieznanym pochodzeniu. Poza tym rozpoznano krwiaka w przestrzeni zaotrzewnowej.

Mężczyzna zgłosił się na oddział ratunkowy z silnym bólem lewego biodra i pachwiny z towarzyszącym krwakiem. Pacjent zaprzeczył występowaniu krwawień lub łatwo powstających siniaków w przeszłości i w rodzinie. W przeszłości przeszedł także operację usunięcia wyrostka robaczkowego i obustronną wymianę stawu biodrowego bez znacznego krwawienia. U pacjenta zdiagnozowano także hipotensję. Poziom hemoglobiny spadł z 11,7 g/dl do 6,2 g/dl³ w ciągu tygodnia. Badanie CT (tomografii komputerowej) klatki piersiowej/brzucha/miednicy wykazało duży krwiak zaotrzewnowy po lewej stronie o wymiarach około 14,2 × 6,8 × 14,1 cm. Wynik badania APTT (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, ang. activated partial thromboplastin time) u pacjenta wyniósł 48 sekund i wzrósł z 38 sekund⁴ zareportowanego tydzień wcześniej. Czas protrombinowy wyniósł 13,9 s przy INR 1,1⁵. Aktywność czynnika VIII wynosiła 12%⁶, a antygen czynnika von Willebranda 4%⁷, aktywność czynnika vWF jako kofaktora rystocetyny (vWF:RCo) wyniosła <20%⁸. Wykonano także pomocnicze badania (wyniki zawarte w pierwotnej publikacji). Na podstawie otrzymanych rezultatów, zdiagnozowano u pacjenta nabyty niedobór czynnika von Willebranda. Poza tym wykonano badania diagnostyczne, dzięki którym zdiagnozowano gammopatię monoklonalną o nieznanym pochodzeniu.

Pacjentowi podano trzy jednostki koncentratu krwinek czerwonych oraz koncentrat czynników zespołu protrombiny. Następnie pacjent przeszedł wymianę czynnika VIII w 50%, podano jedną dawkę Haemate P⁹ (czynnik VIII + czynnik von Willebranda) (3976 jednostek), zastosowano jeden cykl rytuksymabu oraz przez trzy tygodnie podawano doustnie steroidy. Ponadto pacjent otrzymał dwa cykle IVIG (dożylnie preparaty immunoglobulin ludzkich, ang. intravenous immune globulin), które miały za zadanie normalizować aktywność antygeny vWF lub czynnika VIII. Po miesiącu od zakończenia terapii APTT wyniósł 34,9 sekund, aktywność czynnika VIII wyniosła 114%, antygen czynnika von Willebranda – 95%, a kofaktor vWF:RCo – 81%.

W publikacji nie podawano informacji o dawkowaniu RTX.

Gavva 2017

20-letnia Afroamerykanka z ciężkim autoimmunologicznym nabytym zespołem von Willebranda. Poza tym pacjentka cierpiała na ciężką trombocytopenię, a biopsja szpiku kostnego wykazała hiperplazję megakariocytów odpowiadającą małopłytkowości immunologicznej (ITP, ang. immune thrombocytopenia).

Na podstawie badań diagnostycznych stwierdzono, że antygen czynnika von Willebranda (vWF:Ag)¹⁰ i aktywność kofaktora rystocetyny (vWF:RCo) były niewykrywalne. Zastosowano koncentrat vWF oraz prednizon, i choć liczba płytek krwi uległa normalizacji, nie nastąpiła poprawa objawów krwawienia po zastosowaniu kortykosteroidów. Trzy miesiące później u pacjentki wystąpiło znaczne krwawienie z dziąseł i duszność z naciekami w płucach.

³ Hb, hemoglobina – wartości referencyjne: mężczyźni: 14–18 g/dl (8,7–11,2 mmol/l); kobiety: niebędące w ciąży 12–16 g/dl (7,5–9,9 mmol/l), ciężarne 11–14 g/dl (6,9–8,8 mmol/l) [Medycyna Praktyczna 2020, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.110>.]

⁴ APTT, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (czas kefalinowo-kaolinowy) – wartości referencyjne: 26-40 sekund (zależne od odczynników), wartości referencyjne ratio: 0,8- 1,2 [Medycyna Praktyczna 2020, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.35>.]

⁵ PT, czas protrombinowy – wartości referencyjne: 12–16 s (zależnie od aktywności tromboplastyny) z INR 2,0–3,0 [Medycyna Praktyczna 2020, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.36>.]

⁶ FVIII:C, aktywność prokoagulacyjną czynnika VIII – wartości referencyjne: >0,6 j.m./ml (60%) [Medycyna Praktyczna 2020, <https://indeks.mp.pl/desc.php?id=189>]

⁷ vWF, antygen czynnika von Willebranda – wartości referencyjne: >0,4 j.m./ml (40%) [Medycyna Praktyczna 2020, <https://indeks.mp.pl/desc.php?id=189>]

⁸ vWF:RCo, aktywność kofaktora rystocetyny – wartości referencyjne: > 30 IU/dl (30%) [Medycyna Praktyczna 2020, <https://www.mp.pl/artykuly/42002.postepowanie-w-chorobie-von-willebranda-zalecenia-polskiego-towarzystwa-hematologow-i-transfuzjologow-2008>

⁹ Nazwa handlowa czynnika VIII + czynnik von Willebranda, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

¹⁰ vWF:Ag, aktywność antygeny czynnika von Willebranda – wartości referencyjne: >50 IU/dl (50%) [Medycyna Praktyczna 2020, <https://www.mp.pl/artykuly/42002.postepowanie-w-chorobie-von-willebranda-zalecenia-polskiego-towarzystwa-hematologow-i-transfuzjologow-2008>

Zdiagnozowano nawrót ITP. Krwawienie leczono przetoczeniem koncentratu krwinek czerwonych, i.v. immunoglobulinami (IVIG), metyloprednizolonem (i.v. 1 mg/kg p.c.), kwasem aminokapronowym i rekombinowanym aktywowanym czynnikiem VII w dawce 90 µg/kg co 2–4 godziny. Następnie dodawano koncentrat aktywowanego kompleksu protrombiny z powodu utrzymującego się krwawienia. Choć liczba płytek krwi poprawiła się, aktywność FVIII:C, vWF:Ag i vWF:RCo pozostała niewykrywalna. Pacjentka została wypisana z zaleceniem stosowania worykonazolu (250 mg dwa razy dziennie) i prednizonu (dawka nieznana).

Następnie pacjentce w warunkach ambulatoryjnych przepisano hydroksychlorochinę. Po dwóch miesiącach terapii, pacjentka otrzymała 4 cotygodniowe dawki rytuksymabu (375 mg/m²). Uzyskano stopniową poprawę parametrów krzepnięcia¹¹. Jedenaście miesięcy po rozpoczęciu leczenia rytuksymabem, nastąpiła normalizacja parametrów, w tym: aktywność czynników VIII, vWF:Ag i vWF:RCo. U pacjentki kontynuowano terapię prednizonem i hydroksychlorochiną.

Dwa lata po normalizacji parametrów vWF pacjentka zgłosiła się z krwawieniem z macicy, stwierdzono nawrót AvWS. Zaraportowano, iż nie przestrzegano zaleceń dotyczących stosowania prednizonu i hydroksychlorochiny przez 7 miesięcy przed nawrotem choroby. Przez następne 2 lata pacjentka była sporadycznie leczona ambulatoryjnie, gdzie nie rozpoznawano oznak krwawienia, lecz nadal raportowano niewykrywalne parametry vWF. Pacjentka zmarła 28 miesięcy po nawrocie AvWS z powodu powikłań posocznicy i mocznicowego zapalenia osierdzia.

Kanakry 2013

84-letni mężczyzna z nabytym zespołem von Willebranda ze współistniejącą monoklonalną limfocytosą B-komórkową (MLB, ang. monoclonal B-cell lymphocytosis) bez historii skazy krwotocznej w rodzinie. Pacjent nie był narażony na działanie leków (m.in. przeciwzakrzepowych) mogących spowodować AvWS. Badania diagnostyczne ujawniły podwyższony czas kaolinowo-kefalinowy (APTT), który wyniósł 32,9 sekund, niski poziom aktywności koagulacyjnej czynnika VIII (11%), niski poziom antygenu von Willebranda (vWF:Ag; 18%) i obniżoną aktywność czynnika vWF jako kofaktora rystocetyny (vWF:RCo; <10%), o stosunku vWF:RCo do vWF:Ag mniejszym niż 0,6¹². W wyniku przeprowadzonych badań postawiono diagnozę AvWS. Wykonano także szereg badań diagnostycznych, których wynikiem było stwierdzenie monoklonalnej limfocytosy B-komórkowej (MLB). Szczegółowy opis wyników znajduje się w publikacji pierwotnej.

U pacjenta przeprowadzono resekcję gruczolaka dwunastnicy, w wyniku którego nastąpiło krwawienie. W celu zatrzymania krwawienia stosowano IVIG¹³. Krwawienie u pacjenta ustąpiło w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia terapii IVIG, w dawce 0,5 g/kg /dobę przez 4 dni, z poprawą wyników badań krzepnięcia w ciągu pierwszych 24 godzin, a z normalizacją wyników w czasie jednego miesiąca po zastosowaniu IVIG. Miesiąc po terapii IVIG leczono pacjenta rytuksymabem (w dawce 375 mg/m² ciała) w czterech cotygodniowych dawkach, a następnie podając osiem dawek podtrzymujących (375 mg/m²) co 90 dni.

W wyniku zastosowanego leczenia nie wystąpiło dalsze krwawienie, a poziom hemoglobiny powrócił do normy, chociaż aktywność czynników FVIII:C i vWF:Ag nie uległa znaczącej poprawie do 10 miesiąca po rozpoczęciu leczenia rytuksymabem. **Stwierdzono remisję AvWS po 13 miesiącach obserwacji**¹⁴. Rytuksymab był dobrze tolerowany przez pacjenta. Aktywność FVIII:C uległa normalizacji (103%), a poziom vWF:RCo znacznie się poprawił (41%)¹⁵.

Biondo 2012

Rozpoznanie nabytej choroby von Willebranda u 48-letniej kobiety potwierdzono na podstawie wyników badań diagnostycznych: czasu krwawienia – > 15 min¹⁶, vWF:RCo – 20% oraz vWF:Ag – 34%, a także obniżonej

¹¹ Gavva, 2017: „gradual improvment of coagulation parameters and her bleeding diathesis”

¹² Współczynnik vWF:RCo/vWF:Ag – wartości referencyjne: > 0,6 lub 0,7 [Medycyna Praktyczna 2020, <https://www.mp.pl/artykuly/42002.postepowanie-w-chorobie-von-willebranda-zalecenia-polskiego-towarzystwa-hematologow-i-transfuzjologow-2008>]

¹³ Preparaty krwiopochodne są standardem opieki w przypadku AvWS, a podanie IVIG powoduje normalizację aktywności vWF w osoczu

¹⁴ Kanakry 2013: „The patient's AVWS currently remains in remission with 13 months of follow-up and he continues to tolerate the rituximab well.”

¹⁵ Kanakry 2013: „significantly improved”

¹⁶ Wydłużony czas krwawienia – wartość referencyjna: <7 minut (420 s) [Szutowicz 2009]

zdolności przyłączania vWF do kolagenu (vWF:CB; 19%)¹⁷ oraz stosunku vWF:RCo do vWF:Ag mniejszym niż 0,6.

Profilaktycznie zastosowano desmopresynę. Badanie histologiczne wykazało naciekanie blaszki właściwej przez chłoniaka MALT z komórek B żołądka o niskim stopniu złośliwości. W badaniach serologicznych i w wyniku biopsji żołądka nie stwierdzono zakażenia *Helicobacter pylori*. Biopsja szpiku kostnego wykazała naciekanie chłoniaka z małych limfocytów B, co sugerowało zajęcie szpiku kostnego. Wykluczono obecność papaproteiny. Pacjentka była w dobrym stanie klinicznym, jednakże skarżyła się na ból w nadbrzuszu, niestrawność, nudności i wymioty.

Biorąc pod uwagę rozpoznanie i ryzyko krwawienia z żołądka, wybrano podejście terapeutyczne z użyciem przeciwciała monoklonalnego anty-CD20 (rytuksymab). Pacjentka otrzymywała rytuksymab (375 mg/m²) przez cztery kolejne tygodnie. Nie obserwowano w trakcie i po leczeniu, ani krwawienia z żołądka, ani innych działań niepożądanych. Pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono 2 miesiące po zakończeniu leczenia. W wyniku częściowej remisji choroby pacjentka otrzymała cztery dodatkowe podania rytuksymabu (375 mg/m²) raz na 3 miesiące. U pacjentki nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z podaniem leku. Ponowną ocenę choroby przeprowadzono 2 miesiące po ostatnim podaniu rytuksymabu. Ponowne kontrole po 6, 12, 24, 36 i 48 miesiącach po terapii **potwierdziły całkowitą remisję choroby**¹⁸. Przez cały okres leczenia chłoniaka prowadzono okresowe monitorowanie parametrów krzepnięcia krwi. Badania laboratoryjne podczas ostatniej wizyty kontrolnej dały następujące wyniki: APTT – 28,32 sekund, czas krwawienia – 3 minuty, vWF:RCo – 106%, FVIII:C – 158%, vWF:Ag – 110% i vWF:RCo/Ag – 0,96.

Mazoyer 2009

- I. U pierwszego 91-letniego pacjenta rozpoznanie nabytej choroby von Willebranda stwierdzono na podstawie wyników przeprowadzonych badań biochemicznych: ATTP (ratio) – 1,36, FVIII:C – 6%, vWF:RCo – 10% i vWF:Ag – 10%, IgGk białko monoklonalne – 3 g/l¹⁹, propeptyd czynnika von Willebranda (197%)²⁰. Obawa dotycząca potencjalnego wystąpienia niewydolności nerek u niniejszego pacjenta skłoniła do zastosowania rytuksymabu (dwa wstrzyknięcia po 350 mg/m² każde), ale **nie okazało się ono skuteczne**²¹.
- II. U drugiego 43-letniego pacjenta zdiagnozowano nabyty zespół von Willebranda na podstawie badań diagnostycznych: ATTP (ratio) – 1,51, FVIII – 14%, vWF:RCo – <10% i vWF:Ag – 16%, IgGk białko monoklonalne – 4 g/l. Nie wykryto propeptydu czynnika von Willebranda. W celu leczenia AvSW, rozpoczęto terapię rytuksymabem (cztery wstrzyknięcia po 350 mg/m² każde), ale **okazała się nieskuteczna**²².

Grimaldi 2008

Zespół rozpoznano u 70-letniego pacjenta na podstawie następujących wyników badań: czas krwawienia (4 minuty), aktywność czynników: FVIII:C (0,14 IU/dl), vWF:RCo (0,15 IU/dl), vWF:CB (<0,06 IU/dl) oraz vWF:Ag (<0,05 IU/dl). Poziom propeptydu czynnika von Willebranda w normie. Badania wykazały ponadto białko monoklonalne IgGk w stężeniu 2 g/l. Poza AvWS zdiagnozowano u pacjenta gammopatię monoklonalną (MGUS).

Ze względu, że u pacjenta nie występowało krwawienie, zdecydowano o obserwacji pacjenta, bez interwencji lekowej. Rok później u pacjenta wystąpiły łagodne krwawe wymioty. Badania ujawniły owrzodzenia przełyku. Pacjentowi podano omeprazol i rozważono zastosowanie specjalnego leczenia w przebiegu AvWS, aby zapobiec cięższym krwotokom i umożliwić wykonanie biopsji przełyku. Z uwagi na inne choroby współistniejące oraz na fakt, iż pacjent wymagał dwóch zabiegów chirurgicznych – wymiany zwieracza cewki moczowej i endoprotezoplastyki stawu kolanowego – zdecydowano się wybrać leczenie o zakładanej długoterminowej skuteczności. Podano rytuksymab w dawce 375 mg/m² i.v., co cztery tygodnie. Testy krzepnięcia przed każdą infuzją rytuksymabu wykazały brak odpowiedzi na terapię. Miesiąc po zakończeniu leczenia uzyskano wyniki

¹⁷ vWF:CB, wiązanie kolagenu – wartości referencyjne: > 30 IU/dl (30%) [Medycyna Praktyczna 2020, <https://www.mp.pl/artykuly/42002.postepowanie-w-chorobie-von-willebranda-zalecenia-polskiego-towarzystwa-hematologow-i-transfuzjologow-2008>

¹⁸ Biondo 2012: „*Follow-up controls performed at 6, 12, 24, 36 and 48 months after therapy confirmed a complete remission of the disease.*”

¹⁹ IgG kappa, obecność białka monoklonalnego – wartości referencyjne: 7–16 g/l [Medycyna Praktyczna 2020, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.V.27.1.77.>]

²⁰ VWFpp, propeptyd czynnik von Willebranda – wartości referencyjne: 1 µg/ml (100%) [Bykowska 2019]

²¹ Mazoyer 2009: „*this was ineffective*”

²² Mazoyer 2009: „*but was ineffective*”

wskazujące na **niewprowdzenie leczenia**²³. Poziomy vWF:Ag, vWF:RCo oraz FVIII:C wyniosły odpowiednio: 0,16, 0,10 i 0,14 IU/dl. Pacjentowi podano także 1 g/kg IVIG w pojedynczej dawce, dzięki czemu uzyskano w ciągu dwóch dni częściową normalizację profilu krzepnięcia. Gastroskopia wykazała łagodne zapalenie przełyku. Po zabiegu nie wystąpiło krwawienie.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

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

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

Tabela 4. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej produkt leczniczy MabThera

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

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

²³ Grimaldi 2008: „indicating treatment failure”

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego MabThera. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Ponadto, ograniczona ilość i jakość doniesień naukowych (opisy przypadków) uniemożliwia ocenę relacji korzyści do ryzyka.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 19.10.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania we wskazaniu skazy krwotocznej zależnej od obecności krążących antykoagulantów (ICD10: D68.3) – nabyty zespół von Willebranda. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT) – <http://pthit.pl/>
- Stowarzyszenie Hematologia Nowej Generacji – <https://hng.edu.pl/>
- British Society for Haematology (BSH) – <https://b-s-h.org.uk/guidelines/>
- The European Hematology Association (EHA) – <https://ehaweb.org/>
- European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) – <https://www.ebmt.org/>
- International Society for Experimental Hematology (ISEH) – <https://www.iseh.org/>
- International Society of Hematology (ISH) – <https://www.ishworld.org/>

Wytycznych poszukiwano również w trakcie selekcji badań do przeglądu przeprowadzonego w ramach niniejszego opracowania. Przeprowadzono także wyszukiwanie niesystematyczne przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>BCSH 2014 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w nabytej chorobie von Willebranda (ang. acquired von Willebrand syndrome, AvWS)</p> <p>W nabytym zespole von Willebranda można uzyskać odpowiedź poprzez usunięcie przyczyny choroby współistniejącej, na przykład poprzez: wymianę zastawki aortalnej, leczenie guza Wilmsa, czy terapię w niedoczynności tarczycy.</p> <p>W przytoczonej przez autorów wytycznych publikacji, wskazano, iż AvWS związany z obecnością paraprotein IgG często reaguje na dożylną immunoglobulinę. Do innych opcji leczenia należą: koncentraty vWF (czynnik von Willebranda, ang. von Willebrand factor), desmopresyna, wymiana osocza (plazmafereza) i immunoadsorcja.</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów naukowych</i></p>
<p>NHC 2008 (Norwegia, Dania, Finlandia, Islandia, Szwecja) Konflikt interesów: Autorzy nie zadeklarowali potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w nabytej chorobie von Willebranda (ang. acquired von Willebrand syndrome, AvWS)</p> <p>Leczenie AvWS polega na terapii choroby współistniejącej oraz zapobieganiu krwawieniu lub jego zahamowaniu. Do najczęściej stosowanych w tym zespole leków hamujących krwawienie należą desmopresyna oraz czy koncentraty zawierające vWF-FVIII. Z kolei rekombinowany aktywowany czynnik VIII okazał się skuteczny w niektórych przypadkach opornych na terapię desmopresyną lub koncentraty vWF-FVIII. Immunoglobuliny (Ig) klasy G (IgG) podawane w dużych dawkach mogą wydłużyć okres półtrwania vWF poprzez zakłócenie mechanizmów klirensu vWF. Immunoglobuliny do stosowania dożylnego (IVIg) są wykorzystywane w leczeniu krwawień oraz w leczeniu profilaktycznym podczas operacji lub porodu. Wymiana osocza (plazmafereza) była skuteczna u pacjentów, głównie ze stwierdzoną gammopatią monoklonalną (MGUS, ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance). Pozaustrojowa immunoadsorcja osocza może być zastosowana w przypadku wysokiego miana przeciwciał hamujących, a leki immunosupresyjne i kortykosteroidy są skuteczne u niektórych pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi lub gammopatią monoklonalną o nieokreślonym znaczeniu (MGUS).</p> <p><i>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów naukowych</i></p>

NHC – Nordic Hemophilia Council, BCSH – British Committee for Standards in Haematology

Ze względu na rzadkie występowanie nabytego zespołu von Willebranda, najczęściej w przebiegu innych chorób, nie odnaleziono ścisłych zaleceń i rekomendacji postępowania w tym schorzeniu.

Według odnalezionych wytycznych klinicznych leczenie AvWS polega przede wszystkim na terapii choroby współistniejącej oraz zapobieganiu krwawieniu lub jego zahamowaniu. Do najczęściej rekomendowanych w tym zespole leków hamujących krwawienie należą: desmopresyna, koncentraty zawierające vWF, rekombinowany aktywowany czynnik VII, dożylna immunoglobulina oraz — wspomagająco — leki antyfibrynolityczne. W niektórych wskazaniach zaleca się plazmaferezę (wymianę osocza). Z kolei leki **immunosupresyjne** i kortykosteroidy są rekomendowane u pacjentów z towarzyszącymi chorobami autoimmunologicznymi.

Komentarz Analityka Agencji: Produkt leczniczy MabThera jest środkiem immunosupresyjnym. Niemniej jednak w odnalezionych wytycznych nie wskazano na konkretny immunosupresant, który jest rekomendowany w przedmiotowej populacji.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. W związku z powyższym jako komparator dla rytuksymabu stosowanego u pacjentów z nabytym zespołem von Willebranda przyjęto najlepszą terapię wspomagającą (z zasady refundowaną w Polsce), obejmującą stosowanie leczenia zapobiegającego krwawieniom.

6. Konkurencyjność cenowa

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

Biorąc pod uwagę powyższy zapis oraz wytyczne kliniczne można stwierdzić, iż brak jest obecnie alternatywnych opcji leczenia (patrz. rozdz. 5. niniejszego opracowania).

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej na podstawie otrzymanego zlecenia od MZ oraz na podstawie obwieszczenia MZ (produkt leczniczy MabThera, jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego: B.12 Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10: C82, C83), B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08), B.75 Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8) oraz w chemioterapii (załącznik C51) we wskazaniach zgodnych z następującymi kodami ICD-10: C81.0, C85, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9, C88, C88.0, C88.1, C88.2, C88.3, C88.7, C88.9, C91, C91.0, C91.1, C91.2, C91.3, C91.4, C91.5, C91.7, C91.9.

Dodatkowo podano ww. wartości dla leków biopodobnych (Blitzima i Riximyo), zawierających tę samą substancję czynną – rytuksymab, które są aktualnie refundowane w ramach programów lekowych: B.12 Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10 C82, C83) oraz B.75 Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M 31.8).

Wnioskowana ilość opakowań (4 fiolki á 500 mg) nie pokrywa zapotrzebowania wynikającego z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania (600 mg 1x w tygodniu przez 4 tygodnie). Niemniej jednak w załączniku do przedmiotowego wniosku MZ podano następującą informację: „Pacjentka otrzymała zgodę na pokrycie kosztów leku MabThera w fiolkach 100 mg (koszt terapii nie przekraczał ¼ wartości PKB, pierwszy wniosek w tym wskazaniu)”. Zwarzywszy na niniejszy zapis, do obliczeń przyjęto zużycie czterech fiolek leku o mocy 500 mg, zakładając, iż brakujące 100 mg leku w każdym podaniu, będzie udziałem własnym pacjenta w koszcie leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 6. Ceny i koszty produktu leczniczego Mabthera oraz leków biopodobnych

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 4 tyg. terapii [PLN]
Mabthera (rytuksymab)		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	500 mg/50 ml (opak.:1 fiol. po 50 mg): [redacted] (netto)	[redacted]
według obwieszczenia MZ z dn. 21.10.2020 r.	500 mg/50 ml (opak.:1 fiol. po 50 mg): 6 417,31 ^B	25 669,24 (brutto) ^B
Blitzima (rytuksymab)		
według obwieszczenia MZ z dn. 21.10.2020 r.	500 mg/50 ml (opak.:1 fiol. po 50 mg): 3022,45 ^B	12 089,8 (brutto) ^B
Riximyo (rytuksymab)		
według obwieszczenia MZ z dn. 21.10.2020 r.	500 mg/50 ml (opak.:1 fiol. po 50 mg): 2718,77 ^B	10 875,08 (brutto) ^B

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

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

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ, koszt dla płatnika publicznego 4-tygodniowej terapii w dawce 500 mg/m²⁴ p.c. na tydzień wyniesie [redacted] PLN brutto. Koszt ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ wyniesie 25 699,24 PLN brutto. Z kolei ceny leków Blitzima i Riximyo, wyliczone na podstawie obwieszczenia MZ wyniosą odpowiednio: 12 089,8 PLN brutto oraz 10 875,08 brutto.

²⁴ **Komentarz Analityka Agencji:** Do obliczeń przyjęto lek MabThera w dawce 500 mg, ponieważ jak przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania, pacjentka uzyskała zgodę na finansowanie z własnych środków 100 mg leku w każdym podaniu.

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

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Basnet 2017	Basnet S., Lin C., Dhital R., i wsp. Acquired von Willebrand Disease Associated with Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance. <i>Case Rep Oncol Med.</i> 2017; 2017:9295780.
Biondo 2012	Biondo F., Maturro A., Santoro C., Leporace A., D'elia G., Baldacci E., i wsp. Remission of acquired von Willebrand syndrome after successful treatment of gastric MALT lymphoma. <i>Haemophilia</i> , 2012, 18(1), e34–e35.
Gavva 2017	Gavva C., Patel P., Shen Y.-M., Frenkel E., & Sarode R. A case of autoimmune severe acquired von Willebrand syndrome (type 3-like). <i>Transfusion and Apheresis Science</i> , 2017, 56(3), 431–433.
Grimaldi 2008	Grimaldi D., Bartolucci P., Gouault-Heilmann M., Martin-Toutain I., Khellaf M., Godeau B. Rituximab failure in a patient with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)- associated acquired von Willebrand syndrome. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> , 2008, 99(04), 782–783.
Kanakry 2013	Kanakry, J. A., Gladstone, D. E. Maintaining hemostasis in acquired von Willebrand syndrome: a review of intravenous immunoglobulin and the importance of rituximab dose scheduling. <i>Transfusion</i> , 2012, 53(8), 1730–1735.
Mazoyer 2009	Mazoyer E., Fain O., Dhote R., & Laurian Y. Is rituximab effective in acquired von Willebrand syndrome? <i>British Journal of Haematology</i> , 2009, 144(6), 967–968.

Rekomendacje kliniczne

BCSH 2014	Laffan M. A., Lester W., O'Donnell J. S., Will A., Tait R. C., Goodeve A., i wsp. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. <i>British Journal of Haematology</i> , 2014, 167(4), 453–465.
NHC 2008	Nordic guidelines for diagnosis and management of von Willebrand disease, Guidelines of the Nordic Hemophilia Council, April 23, 2008.

Pozostałe publikacje

Bykowska 2019	Bykowska K, Ceglarek B, Gwozdowska A. i wsp. Von Willebrand factor propeptide (VWFpp) — potential biomarker in inherited von Willebrand disease and acquired von Willebrand syndrome. <i>J Transf Med</i> 2019; 12 (4): 176–190.
ChPL MabThera	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 25.03.2020 r.)
Mital 2011	Mital A. Nabyty zespół von Willebranda. <i>Hematologia</i> 2011;2(4):318-325.
Szutowicz 2009	Szutowicz A., Raszeja-Specht A. DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA, Gdański Uniwersytet Medyczny, ISBN 978 83 602535 7 1.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 15.10.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#40	Search: (((((purpur*[Title/Abstract] OR (Petechia*[Title/Abstract])) OR ("Purpura"[Mesh])) OR ((von Willebrand Diseases"[Mesh] OR (((von Willebrand[Title/Abstract] AND ("Disease"[Mesh] OR ((disorde* OR (diseas*)))) OR ((vascula*[Title/Abstract] AND ((Pseudohemophili*[Title/Abstract] OR (Hemophili*[Title/Abstract])))) OR ((von Willebrand[Title/Abstract] AND (Facto*[Title/Abstract])) OR (Angiohemophili*[Title/Abstract])))) AND ((Rituximab"[Mesh] OR ((Rituximab[Title/Abstract] OR ((Mabthera[Title/Abstract] OR (GP2013[Title/Abstract])) OR (Rituxan[Title/Abstract])) OR (((IDEC-C2B8[Title/Abstract] OR (IDEC C2B8[Title/Abstract])) OR (IDEC2B8[Title/Abstract])))) AND ("guideline*[Title/Abstract] OR "guidance*[Title/Abstract] OR "recommendation*[Title/Abstract] OR "standard*[Title/Abstract] OR "consensus*[Title/Abstract] OR ("Health Planning Guidelines"[MeSH Terms] OR ("Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[MeSH Subheading]) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[MeSH Terms] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type]) OR ("Evidence-Based Medicine"[MeSH Terms] OR "Evidence-Based"[Title/Abstract] OR "EvidenceBased"[Title/Abstract] OR ((("study*[Title/Abstract] OR "trial*[Title/Abstract] OR "trail*[Title/Abstract] OR "experiment*[Title/Abstract] AND ("control"[Title/Abstract] OR "random*[Title/Abstract] OR "blind*[Title/Abstract] OR "mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract] OR ("systematic*[Title/Abstract] AND "review*[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]))	477
#39	Search: "guideline*[Title/Abstract] OR "guidance*[Title/Abstract] OR "recommendation*[Title/Abstract] OR "standard*[Title/Abstract] OR "consensus*[Title/Abstract] OR ("Health Planning Guidelines"[MeSH Terms] OR ("Guidelines as Topic"[MeSH Terms] OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[MeSH Subheading]) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[MeSH Terms] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type]) OR ("Evidence-Based Medicine"[MeSH Terms] OR "Evidence-Based"[Title/Abstract] OR "EvidenceBased"[Title/Abstract] OR ((("study*[Title/Abstract] OR "trial*[Title/Abstract] OR "trail*[Title/Abstract] OR "experiment*[Title/Abstract] AND ("control"[Title/Abstract] OR "random*[Title/Abstract] OR "blind*[Title/Abstract] OR "mask*[Title/Abstract])) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type])) OR ("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "MetaAnalysis"[Title/Abstract] OR ("systematic*[Title/Abstract] AND "review*[Title/Abstract] OR "Review"[Publication Type]))	7,050,255
#38	Search: (((((purpur*[Title/Abstract] OR (Petechia*[Title/Abstract])) OR ("Purpura"[Mesh])) OR ((von Willebrand Diseases"[Mesh] OR (((von Willebrand[Title/Abstract] AND ("Disease"[Mesh] OR ((disorde* OR (diseas*)))) OR ((vascula*[Title/Abstract] AND ((Pseudohemophili*[Title/Abstract] OR (Hemophili*[Title/Abstract])))) OR ((von Willebrand[Title/Abstract] AND (Facto*[Title/Abstract])) OR (Angiohemophili*[Title/Abstract])))) AND ((Rituximab"[Mesh] OR ((Rituximab[Title/Abstract] OR ((Mabthera[Title/Abstract] OR (GP2013[Title/Abstract])) OR (Rituxan[Title/Abstract])) OR (((IDEC-C2B8[Title/Abstract] OR (IDEC C2B8[Title/Abstract])) OR (IDEC2B8[Title/Abstract]))))	1,112
#37	Search: (((((purpur*[Title/Abstract] OR (Petechia*[Title/Abstract])) OR ("Purpura"[Mesh])) OR ((von Willebrand Diseases"[Mesh] OR (((von Willebrand[Title/Abstract] AND ("Disease"[Mesh] OR ((disorde* OR (diseas*)))) OR ((vascula*[Title/Abstract] AND ((Pseudohemophili*[Title/Abstract] OR (Hemophili*[Title/Abstract])))) OR ((von Willebrand[Title/Abstract] AND (Facto*[Title/Abstract])) OR (Angiohemophili*[Title/Abstract]))	63,428
#36	Search: ("von Willebrand Diseases"[Mesh] OR (((von Willebrand[Title/Abstract] AND ("Disease"[Mesh] OR ((disorde* OR (diseas*)))) OR ((vascula*[Title/Abstract] AND ((Pseudohemophili*[Title/Abstract] OR (Hemophili*[Title/Abstract])))) OR ((von Willebrand[Title/Abstract] AND (Facto*[Title/Abstract])) OR (Angiohemophili*[Title/Abstract]))	21,184
#35	Search: (((((von Willebrand[Title/Abstract] AND ("Disease"[Mesh] OR ((disorde* OR (diseas*)))) OR ((vascula*[Title/Abstract] AND ((Pseudohemophili*[Title/Abstract] OR (Hemophili*[Title/Abstract])))) OR ((von Willebrand[Title/Abstract] AND (Facto*[Title/Abstract])) OR (Angiohemophili*[Title/Abstract]))	19,918
#34	Search: Angiohemophili*[Title/Abstract]	42

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#33	Search: (von Willebrand[Title/Abstract]) AND (Facto*[Title/Abstract])	17,717
#32	Search: Facto*[Title/Abstract]	3,472,614
#31	Search: (vascula*[Title/Abstract]) AND ((Pseudohemophili*[Title/Abstract]) OR (Hemophili*[Title/Abstract]))	247
#30	Search: (Pseudohemophili*[Title/Abstract]) OR (Hemophili*[Title/Abstract])	15,890
#29	Search: Pseudohemophili*[Title/Abstract]	73
#28	Search: Hemophili*[Title/Abstract]	15,847
#27	Search: vascula*[Title/Abstract]	654,439
#26	Search: (von Willebrand[Title/Abstract]) AND (("Disease"[Mesh]) OR ((disorde*) OR (diseas*)))	11,396
#25	Search: ("Disease"[Mesh]) OR ((disorde*) OR (diseas*))	8,302,411
#24	Search: (disorde*) OR (diseas*)	8,255,404
#23	Search: disorde*	2,076,372
#22	Search: diseas*	6,918,922
#21	Search: "Disease"[Mesh] Sort by: Most Recent	183,830
#20	Search: von Willebrand[Title/Abstract]	19,822
#19	Search: ((purpur*[Title/Abstract]) OR (Petechia*[Title/Abstract])) OR ("Purpura"[Mesh])	43,359
#18	Search: (purpur*[Title/Abstract]) OR (Petechia*[Title/Abstract])	35,238
#17	Search: purpur*[Title/Abstract]	32,101
#16	Search: Petechia*[Title/Abstract]	3,704
#15	Search: von Willebrand Diseas*[Title/Abstract]	3,110
#14	Search: "von Willebrand Diseases"[Mesh] Sort by: Most Recent	5,717
#13	Search: "Purpura"[Mesh] Sort by: Most Recent	26,863
#12	Search: ("Rituximab"[Mesh]) OR (((Rituximab[Title/Abstract]) OR (((Mabthera[Title/Abstract]) OR (GP2013[Title/Abstract])) OR (Rituxan[Title/Abstract]))) OR (((IDEC-C2B8[Title/Abstract]) OR (IDEC C2B8[Title/Abstract])) OR (IDECC2B8[Title/Abstract]))	24,374
#11	Search: ((Rituximab[Title/Abstract]) OR (((Mabthera[Title/Abstract]) OR (GP2013[Title/Abstract])) OR (Rituxan[Title/Abstract]))) OR (((IDEC-C2B8[Title/Abstract]) OR (IDEC C2B8[Title/Abstract])) OR (IDECC2B8[Title/Abstract]))	21,393
#10	Search: ((IDEC-C2B8[Title/Abstract]) OR (IDEC C2B8[Title/Abstract])) OR (IDECC2B8[Title/Abstract])	54
#9	Search: IDECC2B8[Title/Abstract]	51
#8	Search: IDEC C2B8[Title/Abstract]	54
#7	Search: IDEC-C2B8[Title/Abstract]	54
#6	Search: ((Mabthera[Title/Abstract]) OR (GP2013[Title/Abstract])) OR (Rituxan[Title/Abstract])	453
#5	Search: Rituxan[Title/Abstract]	306
#4	Search: GP2013[Title/Abstract]	12
#3	Search: Mabthera[Title/Abstract]	187
#2	Search: Rituximab[Title/Abstract]	21,278
#1	Search: "Rituximab"[Mesh] Sort by: Most Recent	14,887