



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**rytuksymab we wskazaniu pozarejestacyjnym  
stosowany w ramach programu lekowego B.75  
w leczeniu pacjentów chorych na aktywną postać  
ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA)  
lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)  
we wskazaniach:  
odmiennych niż wskazane w ChPL**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania  
leków zawierających daną substancję czynną  
we wskazaniach innych niż wymienione  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.422.1.32.2024

Data ukończenia: 26.07.2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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 (nie dotyczy).

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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 czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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 wybranych skrótów

<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. Adverse Event)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALT</b>	Transaminaza alaninowa
<b>ANCA</b>	Przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów (ang. anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)
<b>AVV</b>	zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitides)
<b>BSC</b>	(ang. Best supportive care)
<b>BSR</b>	British Society for Rheumatology
<b>BVAS</b>	Wskaźnik oceny aktywności zapalenia naczyń (ang. Birmingham Vasculitis Activity Score)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne
<b>CT/TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>CYC</b>	cyklofosfamid (ang. Cyclophosphamide)
<b>DMARD</b>	Leki modyfikujące process zapalny (ang. disease-modifying antirheumatic drugs)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EULAR</b>	European Alliance of Associations for Rheumatology
<b>ESR</b>	Szybkość sedymentacji erytrocytów
<b>FDA</b>	Amerykańskiej Agencja ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
<b>GCA</b>	olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ang. giant cell arteritis)
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>GPA</b>	ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. granulomatosis with polyangiitis)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>IS</b>	istotność statystyczna
<b>i.v.</b>	podanie dożylnie
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>KK</b>	Konsultant Krajowa
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KW</b>	Konsultant Wojewódzka
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301)
<b>MFF</b>	mykofenolan mofetylu (ang. mycophenolate mofetil)
<b>MPA</b>	Mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. microscopic polyangiitis)
<b>MPO</b>	mieloperoksydaza
<b>MRI</b>	Rezonans magnetyczny
<b>MTX</b>	metotreksat
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHL</b>	Chłoniak niezziarniczny
<b>NSR</b>	Norwegian Society of Rheumatology
<b>OB</b>	odczyn Biernackiego
<b>OW (NFZ)</b>	Oddział wojewódzki
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo

---

<b>PR</b>	proteinaza
<b>PV</b>	Pęcherzyca zwykła
<b>RCT</b>	badanie randomizowane z grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial)
<b>RSS</b>	Schemat podziału ryzyka (ang. Risk sharing scheme)
<b>RTX</b>	rytuksymab
<b>SMPT</b>	Elektroniczny system monitorowania programów lekowych
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 UoR
<b>TNF</b>	czynnika martwicy nowotworów
<b>TOC/TCZ</b>	tocilizumab
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji (UoR)</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146).
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	7
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym .....	7
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
3.1. Problem zdrowotny .....	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej .....	12
<b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>14</b>
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii .....	14
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z ocenianą technologią .....	15
4.3. Alternatywne technologie medyczne .....	16
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>17</b>
<b>6. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>20</b>
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>26</b>
7.1. <b>Wyszukiwanie dowodów naukowych .....</b>	<b>26</b>
7.2. <b>Opis badań włączonych do analizy .....</b>	<b>27</b>
7.3. <b>Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....</b>	<b>28</b>
7.3.1. <b>Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>	<b>28</b>
7.3.1.1. <b>Badania wtórne .....</b>	<b>28</b>
7.3.1.2. <b>Badania pierwotne .....</b>	<b>31</b>
7.3.2. <b>Komentarz do analizy klinicznej .....</b>	<b>34</b>
7.3.3. <b>Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>	<b>34</b>
7.3.3.1. <b>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla rytuksymabu wg ChPL MabThera .....</b>	<b>34</b>
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>36</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	36
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	36
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>38</b>
<b>10. Źródła .....</b>	<b>40</b>
<b>11. Załączniki .....</b>	<b>41</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	41
11.2. Projekt programu lekowego B.75. ....	44

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

04.07.2024

PLR2.4506.9.2024.DG

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Rytuksymab we wskazaniu: leczenie pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) w indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji postaci choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby/ lekiem immunosupresyjnym (II lub kolejna linia leczenia) w ramach programu lekowego B.75. „LECZENIE PACJENTÓW Z UKŁADOWYMI ZAPALENIAMI NACZYŃ (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)”.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)  
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniane technologie medyczne:

- Rytuksymab.

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- Leczenie pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) w indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji postaci choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby/ lekiem immunosupresyjnym (II lub kolejna linia leczenia).

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.) oraz w związku z art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm., pismem znak PLR2.4506.9.2024.DG (data wpływu do AOTMiT: 04.07.2024 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność zastosowania:

- rytuksymab (RTX)

we wskazaniu pozarejestryjnym:

- „Leczenie pacjentów z ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) w indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji postaci choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby/ lekiem immunosupresyjnym (II lub kolejna linia leczenia).”;

w ramach programu lekowego B.75. „Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)”.

Zasadność kliniczna proponowanych zmian została w niniejszym raporcie oceniona w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, opinie ekspertów klinicznych oraz przeprowadzony przegląd systematyczny. Analizę wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców została oparta o opinie ekspertów klinicznych i dane NFZ.

Jednocześnie, na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.) pismem z dnia 04.07.2024 r. (znak PLR2.4506.9.2024.DG) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dot. oceny zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym B. 75. Natomiast na podstawie art. 40 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), pismami z dnia 04.07.2024 r. znak PLR2.4506.10.2024.DG Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dot. oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych, w zakresie możliwości stosowania we wskazaniu pozarejestryjnym tocilizumabu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji we wskazaniu „Leczenie pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA)”.

Kompleksowo zmiany wprowadzono do programu B.75 pod nową nazwą „Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)” stanowiącego załącznik do niniejszego opracowania. Ocena ww. zleceń zostanie przeprowadzona w oddzielnych raportach (nr OT.422.0.32.2024 i OT.422.1.33.2024).

### 2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

W poniższej tabeli przedstawiono propozycje zmiany zapisów do programu lekowego B.75 „Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)” [obecnie pod nazwą: „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)”].

Zmiana w zakresie możliwości stosowania rytuksymabu we wskazaniu pozarejestryjnym polega na dodaniu do kryteriów kwalifikacji zapisu:

- „4.2) w indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji postaci choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby/ lekiem immunosupresyjnym (II lub kolejna linia leczenia).”



### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Problem zdrowotny

##### Definicja i klasyfikacja

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. Granulomatosis with polyangiitis – GPA) zwana niegdyś ziarniniakowatością Wegenera to forma martwiczego zapalenia naczyń krwionośnych. Jest to choroba rzadka charakteryzująca się stanem zapalnym naczyń krwionośnych, który może ograniczać przepływ krwi i uszkadzać narządy i tkanki

GPA należy do grupy chorób autoimmunologicznych zwanych zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA). ANCA odnosi się do białka krwi (przeciwciała), które atakuje własne komórki i tkanki organizmu. Osoby z tym typem zapalenia naczyń często mają pozytywny wynik testu na obecność ANCA, chociaż sam test nie jest rozstrzygający.<sup>1</sup>

**Tabela 1. Kryteria klasyfikacji do GPA (American College of Rheumatology/ EULAR)**

<b>Kwestie dotyczące zastosowania kryteriów</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Poniższe kryteria klasyfikacji powinny być stosowane w celu zaklasyfikowania pacjenta jako chorego na ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, gdy postawiono diagnozę zapalenia naczyń małych lub średnich naczyń.</li> <li>Przed zastosowaniem kryteriów należy wykluczyć alternatywne diagnozy naśladujące zapalenie naczyń.</li> </ul>	
<b>Kryteria kliniczne</b>	
Zajęcie nosa: wydzielina z nosa, owrzodzenia, strupy, przekrwienie, niedrożność lub ubytek/perforacja przegrody nosowej.	+3
Zajęcie tkanki chrzęstnej (zapalenie chrząstki ucha lub nosa, ochrypły głos lub stridor, zajęcie oskrzeli lub deformacja nosa siodełkowatego)	+2
Przewodzeniowy lub odbiorczy ubytek słuchu	+1
<b>Kryteria laboratoryjne, obrazowe i biopsyjne</b>	
Pozytywny wynik testu na obecność cytoplazmatycznych przeciwciał antyneutrofilowych (cANCA) lub przeciwciał przeciwko proteinazie 3 (anty-PR3)	+5
Guzki płucne, masa lub kawitacja na zdjęciu klatki piersiowej	+2
Ziarniniak, pozanaczyniowe zapalenie ziarniniakowe lub komórki olbrzymie w biopsji	+2
Zapalenie, zagęszczenie lub wysięk w zatokach nosowych/nosowo-podniebiennych lub zapalenie wyrostka sutkowatego w badaniu obrazowym	+1
Kłębuszkowe zapalenie nerek o podłożu pauci-immunologicznym w biopsji	+1
Dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (pANCA) lub przeciwciał przeciw mieloperoksydazie (anty-MPO)	-1
Liczba eozynofili we krwi $\geq 1 \times 10^9/l$	-4

2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. ACR/EULAR CLASSIFICATION CRITERIA FOR MPA 403

Wynik większy lub równy 5 jest wymagany do sklasyfikowania GPA.

##### Epidemiologia

GPA jest najczęstszym rodzajem zapaleń naczyń krwionośnych związanych z przeciwciałami ANCA. Szacuje się, że roczna zapadalność na GPA na całym świecie wynosi 10-20 przypadków na milion. Szczyt zachorowalności przypada na wiek od 64 do 75 lat, a ostatnie badania nie wykazały przewagi płci.

##### Etiologia i patogenezę

Choć dokładna przyczyna zachorowania na GPA nie jest dobrze poznana to etiopatogenezę przypisuje się przeciwciałom przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA). W patogenezę zaangażowanych jest kilka złożonych interakcji obejmujących genetykę i mikroorganizmy. Obecnie przyjmuje się, że za stany zapalne w GPA odpowiedzialne są ANCA. Wadliwe reakcje immunoregulacyjne na czynniki środowiskowe, takie jak infekcje lub autoantygeny, prowadzą do nadmiernej produkcji cytokin Th1 i Th17 (interleukiny 17, czynnika martwicy nowotworów i interferonu-gamma), co z kolei może prowadzić do rozwoju zapalnych ziarniniakowych zmian naczyniowych. ANCA w GPA reaguje z proteinazą 3 (PR3), enzymem dominującym w granulocytach obojętnochłonnych. ANCA aktywuje neutrofile, co prowadzi do zwiększonej adhezji do śródbłonka i indukuje ich de-granulację, która może uszkadzać komórki śródbłonka.

<sup>1</sup> [Granulomatosis with Polyangiitis - Vasculitis Foundation](#) [Dostęp: 26.07.2024 r.]



## Obraz kliniczny

Objawy GPA mogą się znacznie różnić w zależności od osoby. U niektórych choroba ma łagodny przebieg, podczas gdy u innych może być ciężka, a nawet zagrażać życiu. Objawy GPA mogą pojawiać się powoli przez okres miesięcy lub rozwijać się szybko w ciągu kilku dni. Wczesne objawy mogą obejmować: katar/nieżyt nosa, krwawienia z nosa, ból zatok, ból ucha, utrata słuchu, duszność, odkrztuszanie krwi, chrypka lub ból stawów. Inne objawy obejmują: gorączkę, zmęczenie, ból mięśni, utrata apetytu/utrata masy ciała, problemy z oczami, wysypki skórne lub inne zmiany, nocne poty, drętwienie palców u rąk, nóg lub kończyn, osłabienie, problemy z nerkami (Uwaga: Choroba nerek może przebiegać bezobjawowo; dlatego pacjenci z zapaleniem naczyń powinni regularnie wykonywać badania moczu).

## Diagnostyka

Ocena pacjenta z podejrzeniem GPA obejmuje pełną ocenę kliniczną, laboratoryjną, radiologiczną i histopatologiczną. Dokładna ocena kliniczna w celu oceny miejsca i zakresu zajęcia jest kluczowa podczas oceny pacjenta z GPA. Ocena laboratoryjna obejmuje pełną morfologię krwi, elektrolity, panel funkcji nerek, analizę moczu, miana PR3-ANCA i MPO-ANCA, szybkość sedymentacji erytrocytów (ESR) i białko c-reaktywne (CRP). Można przeprowadzić ocenę radiologiczną zatok, płuc, tchawicy i oczodołów w celu oceny miejsc i zakresu zajęcia. Można wykonać prześwietlenie klatki piersiowej i tomografię komputerową (TK) płuc w celu wykrycia zmian płucnych i krwotoku. Może to dodatkowo pomóc w różnicowaniu między GPA i MPA. Można przeprowadzić ocenę histopatologiczną, w tym nerek, skóry i płuc, w celu wykrycia zapalenia naczyń i złogów immunologicznych. Płuca są najczęstszym miejscem biopsji, a także można wykonać biopsję nerki, która wykazuje martwicze kłębuszkowe zapalenie nerek.

Zaproponowano różne kryteria diagnostyczne w celu zdiagnozowania GPA i odróżnienia choroby od innych zapaleń naczyń.

Kryteria ACR obejmują: a) Osad moczu wykazujący odlewy czerwonych krwinek lub więcej niż pięć czerwonych krwinek na pole o dużej mocy, b) Nieprawidłowe wyniki na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej, c) Owrzodzenie jamy ustnej lub wydzielina z nosa oraz d) Ziarniniakowe zapalenie w biopsji. Obecność dwóch lub więcej z wyżej wymienionych czterech kryteriów wiązała się z 92% swoistością i 88% czułością.<sup>2</sup>

Zaproponowana przez DeRemee metoda ELK (E oznacza uszy, nos i gardło lub górne drogi oddechowe, L - płuca, a K - nerki) wykorzystuje ANCA do diagnozowania. Zgodnie z tymi kryteriami, każda typowa manifestacja obejmująca ELK wraz z dodatnim c-ANCA lub typowym wynikiem histopatologicznym kwalifikuje się do rozpoznania GPA.<sup>3</sup>

## Leczenie i cele leczenia

Dobór leczenia opiera się na klasyfikacji pacjentów według stopnia zaawansowania choroby. Ciężka choroba stanowi chorobę zagrażającą życiu lub narządom, które są objęte chorobą. Dotyczy to kłębuszkowego zapalenia nerek, krwotoku płucnego, zapalenia naczyń mózgowych, postępującej neuropatii obwodowej lub czaszkowej, krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenia osierdzia, guza rzekomego oczodołu lub zapalenia mięśnia sercowego. Łagodniejsze stadium choroby nie stwarza takich zagrożeń. Rozpoznanie ciężkiej choroby uzasadnia zastosowanie cyklofosfamidu.

Leczenie GPA obejmuje stosowanie leków immunosupresyjnych w różnych kombinacjach. Leczenie dzieli się na dwie fazy: fazę indukcji i fazę podtrzymującą. Powszechnie stosowanymi lekami są cyklofosfamid, glikokortykoidy, rytuksymab, azatiopryna, metotreksat i plazmafereza, jeśli jest wskazana.

Indukcja remisji w przypadku ciężkiej choroby: cyklofosfamid w połączeniu z glikokortykoidami jest skuteczny w leczeniu choroby zagrażającej życiu/narządom. Często stosuje się pulsacyjne podawanie steroidów przez 3 dni przed rozpoczęciem podawania doustnych glikokortykoidów. Wybór opiera się na preferencjach pacjenta, lekarza i działaniach niepożądanych związanych z każdym z nich. Zgodnie z badaniem rytuksymabu w porównaniu z cyklofosfamidem w celu indukcji remisji zapalenia naczyń związanego z ANCA (badanie RAVE) stwierdzono, że rytuksymab nie był gorszy od codziennego cyklofosfamidu w indukcji remisji i może być lepszy w nawracającej chorobie. U pacjentów bez ciężkiej choroby i bez przeciwwskazań do stosowania metotreksatu stosuje się metotreksat w połączeniu z glikokortykoidami. Wskazaniami do plazmaferezy są gwałtownie pogarszająca się czynność nerek, obecność dodatnich przeciwciał przeciwko kłębuszkowej błonie podstawnej lub krwotok płucny powikłany niewydolnością oddechową, która nie reaguje na dożylny glikokortykoidy.

<sup>2</sup> Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1101-7.

<sup>3</sup> DeREMEE RA, McDonald TJ, Harrison EG, Coles DT. Wegener's granulomatosis. Anatomic correlates, a proposed classification. *Mayo Clin Proc.* 1976 Dec;51(12):777-81.

Leczenie podtrzymujące rozpoczyna się po osiągnięciu indukcji remisji (zwykle w ciągu 3-6 miesięcy). Pacjenci przechodzą na terapię podtrzymującą, aby uniknąć nawrotów. Skuteczne są metotreksat, azatiopryna i rytuksymab. Wybór jednego z tych leków zależy od tego, czy pacjent został niedawno zdiagnozowany, czy ma więcej niż jeden nawrót choroby. Inne czynniki wpływające na wybór stosowanego leku podtrzymującego obejmują wcześniejszą historię toksyczności lub choroby współistniejące, które zwiększają ryzyko toksyczności danego leku. Czas trwania leczenia podtrzymującego wynosi zwykle 12-36 miesięcy po uzyskaniu remisji. U pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu, terapia podtrzymująca jest kontynuowana przez czas nieokreślony.

Inne terapie wykazujące skuteczność w indukcji i/lub utrzymaniu remisji to mykofenolan mofetylu, cyklosporyna i dożylna immunoglobulina (IVIG). Trimetoprim-sulfametoksazol był stosowany u pacjentów z ograniczoną postacią GPA bez zajęcia nerek.

## MPA

Mikroskopowe zapalenie naczyń krwionośnych jest martwiczym zapaleniem naczyń krwionośnych małych naczyń krwionośnych, stanowiącym część szerokiego spektrum chorób określanych jako zapalenia naczyń związane z przeciwciałami anty-neutrofilowo-cytoplazmatycznymi (ANCA) (ang. anti-neutrophil-cytoplasmic-associated vasculitides, AAV). Ten ogólny termin obejmuje ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA), eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (EGPA lub chorobę Churga-Straussa) i ograniczone zapalenie naczyń nerkowych (RLV). Ta klasyfikacja zapaleń naczyń oparta na typie zajętych naczyń i podstawowej etiologii została po raz pierwszy ustanowiona przez International Chapel Hill Convention Conference on the Nomenclature of Vasculitides (CHCC 2012).

### Definicja i klasyfikacja

**Tabela 2. Kryteria klasyfikacji do MPA (American College of Rheumatology/ EULAR)**

Kwestie dotyczące zastosowania kryteriów	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Te kryteria klasyfikacji powinny być stosowane w celu zaklasyfikowania pacjenta jako cierpiącego na mikroskopowe zapalenie naczyń, jeśli postawiono diagnozę zapalenia małych lub średnich naczyń krwionośnych</li> <li>Przed zastosowaniem kryteriów należy wykluczyć alternatywne diagnozy naśladujące zapalenie naczyń.</li> </ul>	
Kryteria kliniczne	
Zajęcie nosa: krwawa wydzielina, owrzodzenia, strupy, przekrwienie, niedrożność lub ubytek/perforacja przegrody nosowej.	-3
Kryteria laboratoryjne, obrazowe i biopsyjne	
Pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (pANCA) lub przeciwciał przeciw mieloperoksydazie (anty-MPO) ANCA dodatni	+6
Zwłóknienie lub śródmiąższowa choroba płuc w badaniu obrazowym klatki piersiowej	+3
Kłębuszkowe zapalenie nerek o podłożu Pauci-immunologicznym w biopsji	+3
Pozytywny wynik testu na obecność cytoplazmatycznych przeciwciał antyneutrofilowych (cANCA) lub przeciwciał przeciwko proteinazie 3 (anty-PR3)	-1
Liczba eozynofili we krwi $\geq 1 \times 10^9/l$	-4

2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. ACR/EULAR CLASSIFICATION CRITERIA FOR MPA 403

Wynik większy lub równy 5 jest wymagany do sklasyfikowania MPA

### Epidemiologia

Choroba częściej występuje u mężczyzn. Mediana wieku wystąpienia choroby wynosi 50 lat.

### Etiologia i patogenezę

Etiopatogeneza mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) i innych pokrewnych zapaleń naczyń jest przeciwciałom anty-neutrofilowo-cytoplazmatycznym lub ANCA. Są to autoprzeciwciała pochodzące od gospodarza przeciwko osłoniętych antygenom neutrofilowym. Przeciwciała te reagują z pierwotnymi ziarnistościami obecnymi w neutrofilach i monocytach. Przypuszcza się, że powstawanie tych przeciwciał jest procesem dwuetapowym. Pierwszy etap obejmuje ekspozycję neutrofilów na cytokiny zapalne, co prowadzi do powierzchniowej ekspozycji antygenów kryptogennych, takich jak mieloperoksydaza lub MPO. Następnie predysponujące czynniki genetyczne, środowiskowe i inne powodują produkcję MPO-ANCA. W drugim etapie MPO-ANCA powodują uszkodzenie naczyń krwionośnych gospodarza poprzez reakcję i sieciowanie neutrofilów z receptorami śródbłonka.

Tylko 70% przypadków MPA ma ANCA w momencie diagnozy, a większość przypadków ograniczonego MPA w ogóle nie ma ANCA. Doprowadziło to do zrozumienia, że inne czynniki mogą również odgrywać rolę w etiopatogenezie. Należą do nich m.in:

**Przyczyny zakaźne:** Istnieje znaczne nakładanie się obrazu klinicznego różnych procesów zakaźnych i MPA, co prowadzi do tego wniosku. Możliwa rola przewlekłego nosicielstwa *Staphylococcus aureus* została również zasugerowana w nawracającym GPA.

**Leki:** Zaobserwowano, że różne leki, takie jak hydralazyna, tionamidy, sulfasalazyna i minocyklina, między innymi, są związane z występowaniem zapalenia naczyń związanego z ANCA.

**Czynniki genetyczne:** Niedawno przeprowadzone w Europie badanie obejmujące cały genom wykazało obecność genów takich jak HLA-DP, HLA-DR3 i alfa-1 antytrypsyna w patogenezie zapalenia naczyń związanego z ANCA.

MPA zostało również powiązane z ekspozycją na krzemionkę poprzez indukowanie autoimmunizacji u pacjentów z pewną podatnością genetyczną.

### Obraz kliniczny

Objawy MPA i ich nasilenie mogą się znacznie różnić u poszczególnych osób, w zależności od tego, które naczynia krwionośne i narządy są dotknięte chorobą. Dla niektórych choroba jest łagodna, podczas gdy dla innych może być ciężka, a nawet potencjalnie zagrażająca życiu, jeśli nie jest leczona. Objawy MPA mogą pojawiać się powoli przez okres miesięcy lub rozwijać się szybko w ciągu kilku dni. Osoby z MPA często czują się ogólnie źle, z objawami grypopodobnymi, takimi jak zmęczenie, gorączka, utrata apetytu i utrata masy ciała. Inne objawy mogą być związane z dotkniętymi układami narządów: Zapalenie nerek, które może być związane z krwawym lub ciemnym moczem. (Uwaga: Pacjent może mieć chorobę nerek bez objawów; dlatego pacjenci z zapaleniem naczyń powinni regularnie wykonywać badania moczu), wysypki/wypryski skórne, szczególnie na nogach, kaszel (odkrztuszanie krwi, duszność), problemy z nerwami (mrowienie, drętwienie, ból, osłabienie, „opadanie stopy” lub „opadanie nadgarstka”, czyli niemożność podniesienia stopy lub nadgarstka), ból stawów i mięśni, ból brzucha podczas jedzenia, podrażnienie oczu

### Diagnostyka

Ponieważ nie ma jednego testu do diagnozowania MPA, lekarz weźmie pod uwagę kilka czynników, w tym szczegółowy wywiad medyczny, wyniki badania fizykalnego oraz wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych. W celu potwierdzenia diagnozy zwykle wykonuje się biopsję dotkniętej tkanki.

**Badania krwi:** Test ANCA może być pomocny w przypadku wyniku pozytywnego. Badania krwi, które mogą wykryć stan zapalny, obejmują test szybkości sedymentacji erytrocytów (ESR), powszechnie nazywany „wskaźnikiem sed” oraz test białka C-reaktywnego (CRP). Wszystkie te testy mogą wspierać diagnozę MPA, ale same w sobie nie są rozstrzygające.

**Analiza moczu:** Obecność czerwonych krwinek może wskazywać na stan zapalny nerek. Lekarz może wykorzystać to badanie do zdiagnozowania MPA oraz do monitorowania nerek w trakcie i po zakończeniu leczenia.

**Biopsja tkanki:** Ta procedura chirurgiczna usuwa niewielką próbkę tkanki z dotkniętego narządu, która jest badana pod mikroskopem pod kątem oznak stanu zapalnego lub uszkodzenia tkanki. Tkanki, które mogą być poddane biopsji w przypadku MPA obejmują nerki, płuca, skórę, nerwy i mięśnie.

**Badania obrazowe:** Zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej mogą ujawnić zmiany w płucach charakterystyczne dla MPA. Tomografia komputerowa (CT) i rezonans magnetyczny (MRI) zapewniają bardziej szczegółowe obrazy narządów wewnętrznych.

### Leczenie i cele leczenia

Leczenie mikroskopowego zapalenia naczyń obejmuje intensywne stosowanie kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych w różnych kombinacjach. Cel leczenia został zdefiniowany w 2 częściach: indukcja remisji, a następnie utrzymanie remisji. MPA może objawiać się jako łagodna choroba z łagodnym układowym zapaleniem naczyń i niewydolnością nerek. Może jednak również występować jako ostra, ciężka choroba z szybkim pogorszeniem czynności nerek i zapaleniem naczyń włosowatych płuc, które prowadzi do niewydolności oddechowej. Wybór leków zależy od stopnia zaawansowania choroby, tempa progresji i stopnia zapalenia. Powszechnie stosowane leki immunosupresyjne w leczeniu MPA obejmują cyklofosfamid, rytuksymab, metotreksat, glikokortykoidy, azatioprynę i kilka innych leków biologicznych.

### Indukcja remisji

Na ogół remisję osiąga się za pomocą kombinacji glikokortykoidów i cyklofosfamidu. Rytuksymab jest porównywalnym substytutem cyklofosfamidu pod względem bezpieczeństwa i skuteczności w indukcji remisji w MPA. Jednak w ciężkich postaciach choroby indukcja za pomocą cyklofosfamidu z glikokortykoidami może być opcją pierwszego rzutu. Podawanie cyklofosfamidu rozpoczyna się od dawki 1,5 do 2 mg/kg/dobę. Należy monitorować morfologię krwi pod kątem leukocytopenii i neutropenii. Podawanie prednizonu rozpoczyna się od dawki 1 mg/kg/dobę i kontynuuje przez miesiąc. Indukcja remisji może trwać od 2 do 6 miesięcy

Leczenie ciężkiej choroby może obejmować kortykosteroidy, cyklofosfamid i plazmaferezę. Plazmafereza jest skuteczna w przypadku krwotoku płucnego i ciężkiej choroby nerek. U pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy przekracza 500 mmol/l, wymiana osocza jako dodatkowy środek zwiększa szybkość poprawy czynności nerek. 24% zmniejszenie ryzyka schyłkowej niewydolności nerek zaobserwowano w randomizacji do wymiany osocza po 12 miesiącach.

### Utrzymanie remisji

Po uzyskaniu całkowitej remisji rozpoczyna się faza podtrzymująca. W przypadku zagrażającego życiu zapalenia pęcherzyków płucnych z krwotokiem z pęcherzyków płucnych, oprócz dożylnego cyklofosfamidu wykonuje się plazmaferezę i można stosować pulsacyjne dawki steroidów.

Badanie RAVE (Rituximab versus Cyclophosphamide for Induction of Remission in AAV trial) wykazało, że porównywalne wyniki można osiągnąć stosując rytuksymab, zwłaszcza u osób doświadczających skutków ubocznych terapii cyklofosfamidem. Zazwyczaj remisja jest osiągnięta u większości osób w okresie od 2 do 6 miesięcy.

Leczenie podtrzymujące rozpoczyna się po indukcji remisji i zazwyczaj obejmuje stosowanie azatiopryny w porównaniu z cyklofosfamidem, jak wykazano w badaniu Cyclophosphamide versus Azathioprine for Early Remission Phase of Vasculitis (badanie CYCAZAREM). Azatiopryna jest podawana w dawce 2 mg/kg/dzień przez 12 miesięcy. Po roku dawkę azatiopryny zmniejsza się do 1,5 mg/kg/d.

Jeśli metotreksat jest stosowany w leczeniu podtrzymującym, można go rozpocząć w dawce 0,3 mg/kg raz w tygodniu, z maksymalną dawką 15 mg/tydzień. Dawkę tę zwiększa się o 2,5 mg/tydzień (maksymalnie 20 mg/tydzień). Faza ta trwa od 12 do 24 miesięcy. Prednizon można kontynuować w dawce 10 mg/dobę lub co drugi dzień. W leczeniu podtrzymującym stosowano również cyklosporynę w małych dawkach.

Konieczna jest profilaktyka *Pneumocystis jiroveci* z zastosowaniem trimetoprimu-sulfametoksazolu w małych dawkach.

## 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczebność populacji wg ankietowanego eksperta klinicznego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Liczebność populacji – Opinia Eksperta**

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie kategorii dostępności refundacyjnej	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>prof. Brygida Kwiatkowska KK w dziedzinie reumatologii</b>				
Pacjenci z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.	558	10 przypadków na 100 000 osób > 50 r życia	10-20%	Oszacowania własne na podstawie: 1. Protokół nr 98 z czerwca 2024 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) 2. Li KJ et al. A meta-analysis of the epidemiology of giant cell arteritis across time and space. . Arthritis Research & Therapy (2021) 23:82
Pacjenci z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) spełniający kryteria kwalifikacji	400	Indukcja 200- 300 chorych/rok Podtrzymanie remisji 100- 200 chorych/rok	Ok.30%	Oszacowanie własne na podstawie aktualnego Programu Lekowego

---

do proponowanego programu lekowego, u których rytuksymab będzie stosowany w indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji postaci choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby/ lekiem immunosupresyjnym (II lub kolejna linia leczenia).				
--	--	--	--	--

## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)

<b>Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna</b>	L01XC02; Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Substancja czynna</b>	rytuksymab
<b>Zarejestrowane wskazania</b>	<p><u>Chłoniaki niezziarnicze (NHL)</u></p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na niezziarnicze chłoniaki grudek w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na niezziarnicze chłoniaki grudek, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.</p> <p>Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na niezziarnicze chłoniaki grudek w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii.</p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki niezziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).</p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych (w wieku <math>\geq 6</math> miesięcy do <math>&lt; 18</math> lat) z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), chłoniakiem Burkitta (ang. Burkitt lymphoma, BL)/białaczką typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B) (ang. mature B-cell acute leukaemia, BAL) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta (ang. Burkitt-like lymphoma, BLL).</p> <p><u>Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)</u></p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF).</p> <p>Wykazano, że podawanie produktu MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.</p> <p><u>Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń</u></p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. granulomatosis with polyangiitis, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. microscopic polyangiitis, MPA).</p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dzieci i młodzieży (w wieku od <math>\geq 2</math> do <math>&lt; 18</math> lat) z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA.</p> <p><u>Pęcherzyca zwykła</u></p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>
<b>Zakres wskazań objętych refundacją</b>	<p>W ramach programów lekowych:</p> <p>B.33. „LECZENIE CHORYCH Z AKTYWNĄ POSTACIĄ REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW (ICD-10: M05, M06, M08)”</p> <p>B.75. „LECZENIE CHORYCH NA AKTYWNĄ POSTAĆ ZIARNINIAKOWATOŚCI Z ZAPALENIEM NACZYŃ (GPA) LUB MIKROSKOPOWE ZAPALENIE NACZYŃ (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)”</p> <p>B.97. „LECZENIE DOROSŁYCHCHORYCH NA PIERWOTNĄ MAŁOPLYTKOWOŚĆ IMMUNOLOGICZNĄ (ICD-10: D69.3)”</p>



	B.98. „LECZENIE PEDIATRYCZNYCH CHORYCH NA PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚĆ IMMUNOLOGICZNĄ (ICD-10: D69.3)” B.157. „LECZENIE CHORYCH Z UOGÓLNIONĄ POSTACIĄ MIASTENII (G.70.0)” Katalogu chemioterapii – załącznik C.51.
<b>Dawkowanie</b>	<u>Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)</u> Pacjenci leczeni produktem MabThera muszą otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta w przypadku przeprowadzania każdego wlewu. <i>Indukcja remisji u pacjentów dorosłych</i> Zalecana dawka produktu MabThera stosowana do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z GPA i MPA wynosi 375 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała. Należy ją podawać za pomocą wlewu dożylnego raz w tygodniu przez 4 tygodnie (w sumie 4 wlewy). <i>Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych</i> Po indukcji remisji w wyniku stosowania produktu MabThera leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów z GPA i MPA należy rozpoczynać nie wcześniej niż 16 tygodni po podaniu ostatniego wlewu produktu MabThera. Po indukcji remisji w wyniku stosowania innych standardowych leków immunosupresyjnych, leczenie podtrzymujące produktem MabThera należy rozpoczynać podczas 4-tygodniowego okresu następującego po remisji choroby. Produkt MabThera należy podawać w dwóch wlewach dożylnych po 500 mg w odstępie dwóch tygodni, po których podaje się wlew dożylny 500 mg co 6 miesięcy. Pacjenci powinni otrzymywać produkt MabThera przez co najmniej 24 miesiące po osiągnięciu remisji (brak klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych). W przypadku pacjentów mogących podlegać większemu ryzyku nawrotu, lekarze powinni rozważyć dłuższy, trwający do 5 lat, czas leczenia podtrzymującego produktem MabThera.
<b>Droga podania</b>	Przygotowany roztwór produktu MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.
<b>Dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998 Data zarejestrowania w leczeniu pacjentów z GPA i MPA: 22 czerwca 2013 r. (decyzja Komisji).

Źródła: ChPL MabThera: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 26.07.2024 r.]

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z ocenianą technologią

Tabela poniżej zawiera zestawienia stanowisk Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji dotyczących zasadności refundacji produktów leczniczych zawierających ocenianą substancję czynną (rytuksymab) w leczeniu GPA oraz MPA.

**Tabela 5. Stanowiska Rady przejrzystości oraz rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące produktów leczniczych zawierających ocenianą substancję czynną**

Nr i data stanowiska/rekomendacji	Wskazanie	Opinia
<b>Rytuksymab/rituximabum</b>		
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2015 z dnia 30 lipca 2015 r. SRP/104 do zlecenia 075/2015 <sup>4</sup>	w ramach programu lekowego: leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)	Objęcie refundacją <b>zasadne</b> , lecz Rada uznaje proponowany mechanizm RSS za niewystarczający.

<sup>4</sup> [https://bjp.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/075/SRP/U\\_24\\_237\\_150730\\_stanowisko\\_104\\_Mabthera\\_w\\_ref.pdf](https://bjp.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/075/SRP/U_24_237_150730_stanowisko_104_Mabthera_w_ref.pdf) [dostęp: 26.07.2024 r.]



Stanowisko Rady Przejrzystości nr 105/2015 z dnia 30 lipca 2015 r: SRP/105 do zlecenia 075/2015 <sup>5</sup>	w ramach programu lekowego: leczenie aktywnej postaci ziarniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)	Objęcie refundacją <b>zasadne</b> , lecz Rada uznaje proponowany mechanizm RSS za niewystarczający.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 62/2015 z dnia 31 lipca 2015 r. REK 62/2015 do zlecenia 075/2015 <sup>6</sup>	w ramach programu lekowego: leczenie aktywnej postaci ziarniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)	Prezes Agencji <b>nie rekomendował</b> objęcia refundacją produktu leczniczego. Jednocześnie Prezes Agencji rekomenduje rozważenie zwiększenia możliwości rozliczenia produktu leczniczego w ramach JGP

### 4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 r., technologią opcjonalną może być każda procedura medyczna/technologia medyczna, w tym np. lek, wyrób medyczny, procedura medyczna lub interwencja psychologiczna, radioterapia, fizjoterapia, zabieg chirurgiczny, a także porada (np. w zakresie rzucania palenia) oraz kombinacja interwencji zdrowotnych przeprowadzanych równocześnie lub sekwencyjnie, a także naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia). Często w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, czy w danej subpopulacji, jest nią najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care, BSC) lub technologie o skuteczności placebo.

W opinii eksperta klinicznego [Konsultant Krajowy w dz. reumatologii – prof. Brygida Kwiatkowska] obecnie u pacjentów z GPA lub MPA (II lub kolejna linia leczenia, postać choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać) stosowane są: metotreksat, mykofenolan mofetylu i azatiopryna. W odnalezionych wytycznych klinicznych wskazano ww. technologie lekowe, dodatkowo wymieniono GKS i cyklofosfamid.

<sup>5</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/075/SRP/U\\_24\\_238\\_150730\\_stanowisko\\_105\\_Mabthera\\_w\\_ref.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/075/SRP/U_24_238_150730_stanowisko_105_Mabthera_w_ref.pdf)  
[dostęp: 26.07.2024 r.]

<sup>6</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/075/REK/RP\\_62\\_2015\\_Mabthera.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/075/REK/RP_62_2015_Mabthera.pdf)[dostęp: 26.07.2024 r.]

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac analitycznych otrzymano jedną opinię ekspercką od prof. Brygidy Kwiatkowskiej [Konsultant Krajowej (KK) w dziedzinie reumatologii]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe odpowiedzi w zakresie przedmiotowego tematu.

**Tabela 6. Opinia eksperta klinicznego**

Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe					
Istotny klinicznie punkt końcowy	W leczeniu indukcyjnym – uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby definiowanej jako występowanie < 3 małych objawów aktywnej choroby ze skali BVAS/WG, odpowiadających na umiarkowane zwiększenie dawki GKS i niewymagających innej modyfikacji leczenia stwierdzony podczas wizyty monitorującej skuteczność leku po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego. W leczeniu podtrzymującym – utrzymanie niskiej aktywności zgodnie z definicją j.w. podczas wizyt monitorujących skuteczność leku co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia do zakończenia leczenia podtrzymującego.				
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Redukcja dawek stosowanych GKS n z redukcją minimum 50% aktywności choroby i braku nowych objawów				
Technologie opcjonalne					
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie
	aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Pacjenci z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, u których rytuksymab będzie stosowany w indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji postaci choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby/ lekiem immunosupresyjnym (II lub kolejna linia leczenia)					
Metotrexat	30%	25%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis:2022 update. Ann Rheum Dis.2024; 83:30-47
Mycofenolan mofetilu	30%	25%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Azatioprytyna	30%	25%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jakie dawkowanie i częstotliwość podania zaproponowałoby Państwo dla rytuksymabu w leczeniu choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby/ lekiem immunosupresyjnym (II lub kolejna linia leczenia)?					
<p>Rekomendowana zgodna z CHPL dawka to 375mg/kg wagi ciała 1 x w tygodniu przez 4 tygodnie, ale badania potwierdzają skuteczność dawki zarejestrowanej do leczenia RZS 1g co 2 tygodnie</p> <p>1. Jones R.B., Ferraro A.J., Chaudhry A.N., Brogan P., Salama A.D., Smith K.G.C., Savage C.O.S., Jayne D.R.W. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum. 2009;60:2156–2168. doi: 10.1002/art.24637.</p> <p>2. Habibi, M.A.; Alesaeidi, S.; Zahedi, M.; Hakimi Rahmani, S.; Piri, S.M.; Tavakolpour, S. The Efficacy and Safety of Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis: A Systematic Review. Biology 2022, 11, 1767. <a href="https://doi.org/10.3390/biology11121767">https://doi.org/10.3390/biology11121767</a></p>					

<b>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b>	
Nie dostrzegam żadnych problemów	
<b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</b>	
Nie widzę żadnych możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania	
<b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</b>	
Wszyscy pacjenci z aktywną chorobą, która jest chorobą śmiertelną wynikającą z uszkodzenia wielu narządów i układów oraz działania niepożądanego dużych dawek glikokortykosteroidów powodujących powikłania sercowo-naczyniowe i zgony	
<b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?</b>	
j.w.	
<b>Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?</b>	
<p>1. Hellmich B et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis:2022 update. Ann Rheum Dis.2024; 83:30-47</p> <p>2. Habibi, M.A.; Alesaeidi, S.; Zahedi, M.; Hakimi Rahmani, S.; Piri, S.M.; Tavakolpour, S. The Efficacy and Safety of Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis: A Systematic Review. Biology 2022, 11, 1767. <a href="https://doi.org/10.3390/biology11121767">https://doi.org/10.3390/biology11121767</a></p> <p>3. I Bellos et al. A Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Maintenance Therapies for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Small-Vessel Vasculitis. Kidney Int Rep (2022) 7, 1074–1083; <a href="https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.02.020">https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.02.020</a></p>	
<b>Proszę o uwagi do proponowanego programu lekowego (patrz załącznik).</b>	
Kryteria kwalifikacji	Nie mam uwag
Określenie czasu leczenia	Nie mam uwag
Kryteria oceny skuteczności leczenia	Nie mam uwag
Kryteria wyłączenia	Nie mam uwag
Dawkowanie	Nie mam uwag
Badania przy kwalifikacji do programu	Nie mam uwag
Badania przy wznowieniu leczenia w programie	Nie mam uwag
Monitorowanie terapii rytuksymabem	Nie mam uwag
Monitorowanie programu	Nie mam uwag

<b>Dodatkowo proszę o opinię w kwestii:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>przywrócenia kryteriów oceny skuteczności sprzed 1 marca 2023 r. W jakim stopniu mniej restrykcyjne kryteria oceny wpłyną na liczbę pacjentów leczonych w ramach programu (ilu więcej pacjentów/ jaki odsetek będzie kontynuował leczenie w programie)?</li> </ul>
Przez 4 lata trwania do programu zostało włączonych tylko 558 chorych Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) to choroby, w których każde zaostrzenie powoduje nieodwracalne zmiany narządowe doprowadzające do śmierci pacjenta. Z kolei utrzymywanie pacjenta na dużych dawkach glikokortykosteroidów (przy braku skutecznego leczenia immunosupresyjnego/immunoregulującego) zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych doprowadzając do przedwczesnej śmierci chorych Stosowanie skutecznego leczenia u chorych, u których do doszło jeszcze do ciężkich zmian narządowych jest skuteczniejsze i lepiej zapobiega nawrotom. Wzrost liczby chorych szacuję na 10-20%
<ul style="list-style-type: none"> <li>możliwości włączenia kolejnego cyklu leczenia indukcyjnego w przypadku nawrotu aktywnej postaci choroby w trakcie leczenia podtrzymującego (zapisy w pkt. 3 Kryteria oceny skuteczności leczenia)?</li> </ul>
Nawrót aktywnej choroby może nie wynikać z braku skuteczności stosowanego leczenia, ale z wielu powodów np. przebytej nawet banalnej infekcji wirusowej, dużego stresu, nawet małego zabiegu np. ekstrakcji zęba i nie jest to powód, aby traktować leczenie za nieskuteczne. W reumatoidalnym zapaleniu stawów leczenie w pełnej dawce podaje się [po każdym zaostrzeniu choroby jeżeli po podaniu leku uzyskujemy poprawę.
<ul style="list-style-type: none"> <li>możliwości indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji postaci choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby/ lekiem immunosupresyjnym (II lub kolejna linia leczenia)" Ilu więcej pacjentów będzie leczonych w programie?</li> </ul>
ok10%
<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany zespołu koordynującego program lekowy,</li> </ul>
W składzie zespołu Koordynującym ds. leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych aktualnie jest nefrolog i 2 pulmonologów oraz wielu doświadczonych reumatologów, tak więc skład pozwala na pełną pomoc w kwalifikacji do tego Programu. Ponadto zapalenie naczyń należy do chorób reumatycznych zgodnie z amerykańskimi (ACR) i europejskimi rekomendacjami (EULAR) a osobą koordynującą leczenie pacjenta z tymi chorobami powinien być reumatolog. Zespół Koordynujący ds. leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych cieszy się uznaniem wśród reumatologów, pulmonologów i lekarzy innych specjalności ze względu na duże wsparcie merytoryczne jakie daje lekarzom. Ze względu na poszerzenie programu na mój wniosek o olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic uważam, że wszystkie choroby reumatyczne reumatyczne w tym zapalenie naczyń (w przyszłości może również EGPA) powinno być koordynowane przez 1 zespół koordynujący – co zostało zaakceptowane przez Ministerstwo Zdrowia
<b>Inne uwagi</b>
Brak

## 6. Rekomendacje kliniczne

W dniu 18.07.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) oraz mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w następujących źródłach:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (<https://www.reumatologia.ptr.net.pl/>);
- Agency for Health Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/>);
- American College of Rheumatology (<https://www.rheumatology.org/>);
- European Alliance of Associations for Rheumatology (<https://www.eular.org/>);
- French Society for Rheumatology (<https://sfr.larhumatologie.fr/>);
- International League of Associations for Rheumatology (<http://www.ilar.org/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>);
- Trip Medical Database (<https://www.tripdatabase.com>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google i Google Scholar. Na potrzeby niniejszego raportu przeanalizowano 3 dokumenty europejskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, pochodzących z ostatnich pięciu lat.

Podczas wyszukiwania użyto następujących słów kluczowych: „ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń”, „mikroskopowe zapalenie naczyń”, „granulomatosis with Polyangiitis therapy”, „GPA therapy”, „microscopic Polyangiitis therapy”, „MPA therapy”, „ANCA - associated vasculitis therapy”, „AAV therapy”, „GPA therapy guidelines”, „MPA therapy guidelines”, „GPA treatment guidelines”, „MPA treatment guidelines”, „AAV therapy guidelines”, „AAV treatment guidelines”.

Odnaleziono 3 publikacje (ACR 2021, BSR 2023, EULAR 2024) dotyczące leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) oraz mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA), w których przedstawiono stanowisko dotyczące stosowania rytuksymabu.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EULAR 2024 (Europa)	<p><b>Zalecenia dotyczące leczenia zapalenia naczyń związanych z ANCA:</b></p> <p><b>Zasady nadrzędne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentom z AAV należy zapewnić najlepszą opiekę, która powinna opierać się na wspólnym podejmowaniu decyzji przez pacjenta i lekarza, biorąc pod uwagę skuteczność, bezpieczeństwo i koszty.</li> <li>• Pacjenci z AAV powinni mieć dostęp do edukacji skupiającej się na wpływie AAV i jego rokowaniu, kluczowych objawach ostrzegawczych i leczeniu (w tym powikłaniach związanych z leczeniem).</li> <li>• Pacjentów z AAV należy okresowo badać pod kątem związanych z leczeniem działań niepożądanych i chorób współistniejących. Zaleca się profilaktykę i porady dotyczące stylu życia, aby ograniczyć ryzyko związane z leczeniem powikłań i innych chorób współistniejących.</li> <li>• AAV są rzadkimi, heterogennymi i potencjalnie zagrażającymi życiu i narządom chorobami, dlatego wymagają wielodyscyplinarnego leczenia przez ośrodki posiadające specjalistyczną wiedzę w zakresie zapalenia naczyń lub mające do niej łatwy dostęp.</li> </ul> <p><b>Rekomendacje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potwierdzenie rozpoznania zapalenia naczyń stanowi dodatni wynik biopsji, którą zaleca się w celu rozpoznania AAV i dalszej oceny pacjentów z podejrzeniem nawracającego zapalenia naczyń. (IIIb)</li> </ul> <p>Wynik biopsji (szczególnie z nerki) może być pomocny w odróżnieniu aktywnej choroby od uszkodzenia, jako przyczyny pogorszenia stanu klinicznego. Powtórzona biopsja nerki może różnicować nawracającą lub oporną na leczenie chorobę od uszkodzenia lub alternatywnych rozpoznań.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów, u których występują objawy przedmiotowe i/lub podmiotowe budzące podejrzenie rozpoznania AAV, zaleca się badania PR3-ANCA (proteinaza 3) i MPO-ANCA (mieloperoksydaza) przy użyciu wysokiej jakości testu specyficznego dla antygeny, jako podstawowej metody testowania. (Ia)</li> </ul> <p>Pomimo, iż ANCA są czułym i specyficznym narzędziem diagnozującym AAV, diagnozy nie należy stawiać wyłącznie na podstawie badań serologicznych, ponieważ ANCA mogą wskazywać na inne choroby zapalne i infekcje lub mogą być wywołane lekami.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W celu indukcji remisji u pacjentów z nowo rozpoznaną lub nawracającą GPA/MPA zagrażającą narządom lub życiu zaleca się leczenie skojarzeniem glikokortykosteroidów i rytuksymabu lub cyklofosfamidu. (Ia) W przypadku nawrotu choroby preferowany jest rytuksymab. (IIb)</li> </ul> <p>Stosowanie rytuksymabu zmniejsza ekspozycję na cyklofosamid i tym samym zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego u pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W celu indukcji remisji choroby GPA/MPA niezagrażającej narządom lub życiu zaleca się leczenie skojarzeniem glikokortykosteroidów i rytuksymabu. Za alternatywę dla rytuksymabu można uznać metotreksat lub mykofenolan mofetylu. (Ib)</li> <li>• W ramach schematów indukcji remisji GPA/MPA zaleca się leczenie doustnymi glikokortykosteroidami w dawce początkowej wynoszącej 50-75 mg ekwiwalentu prednizolonu na dobę w zależności od masy ciała. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki glikokortykosteroidów i osiągnięcie dawki 5 mg w przeliczeniu na prednizolon na dobę do 4-5. miesiąca terapii. (Ib)</li> <li>• Rozważyć można leczenie awakopaniem w skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem w celu indukcji remisji GPA/MPA, jako część strategii mającej na celu znaczne zmniejszenie narażenia na glikokortykosteroidy. (Ib)</li> </ul> <p>Nie zaleca się długoterminowego stosowania awakopanu ze względu na brak danych dotyczących stosowania go dłużej niż 1 rok. Zaleca się rozważenie stosowania awakopanu w tych podgrupach, które prawdopodobnie odniosą większe korzyści w porównaniu z terapią glikokortykosteroidami (pacjenci z ryzykiem wystąpienia lub pogorszenia działań niepożądanych i powikłań związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów lub pacjenci z aktywnym kłębuszkowym zapaleniem nerek i szybko pogarszającą się czynnością nerek).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wymianę osocza można rozważyć jako część terapii mającej na celu wywołanie remisji GPA/MPA u osób ze stężeniem kreatyniny w surowicy &gt;300 µmol/l z powodu aktywnego kłębuszkowego zapalenia nerek. (Ia) Nie zaleca się rutynowego stosowania wymiany osocza w leczeniu krwotoku pęcherzykowego w GPA/MPA. (Ib)</li> <li>• W przypadku pacjentów z GPA/MPA, u których choroba jest oporna na leczenie mające na celu wywołanie remisji, zaleca się dokładną ponowną ocenę stanu choroby i chorób współistniejących oraz rozważenie możliwości dodatkowego lub innego leczenia. Pacjenci ci powinni być leczeni w ścisłej współpracy z ośrodkiem posiadającym wiedzę specjalistyczną w zakresie zapalenia naczyń lub powinni być kierowani do takiego ośrodka. (V)</li> <li>• W celu podtrzymania remisji GPA/MPA, po indukcji remisji rytuksymabem lub cyklofosfamidem, zaleca się leczenie rytuksymabem. Alternatywnie można rozważyć azatioprynę lub metotreksat. (Ib)</li> </ul> <p>Zaleca się stosowanie schematu leczenia podtrzymującego rytuksymabem w dawce 500 mg co 6 miesięcy. Większa dawka (1g) lub krótszy odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami wynoszący 4 miesiące lub obydwie powyższe formy należy rozważyć u pacjentów z występującym nawrotem choroby (po leczeniu dawką 500 mg co 6 miesięcy).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się, aby leczenie mające na celu podtrzymanie remisji GPA/MPA kontynuowane było przez 24–48 miesięcy po indukcji remisji nowo powstałej choroby. (Ia) Należy rozważyć dłuższy czas leczenia u pacjentów z nawrotami choroby lub u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu. Należy uwzględnić preferencje pacjenta i ryzyko ciągłej immunosupresji. (IV)</li> <li>• W leczeniu pacjentów z AAV zaleca się, aby nie wyłącznie badania ANCA i/lub badania komórek B CD19+, ale również ustrukturyzowana ocena kliniczna wpływała na decyzję dotyczące zmian w leczeniu. (Ib)</li> <li>• U pacjentów z AAV otrzymujących rytuksymab zalecany jest pomiar surowicy stężenia immunoglobulin przed każdym cyklem leczenia rytuksymabem, w celu wykrycia wtórnego niedoboru odporności. (Ib)</li> <li>• U pacjentów z AAV otrzymujących rytuksymab, cyklofosamid i/lub duże dawki glikokortykosteroidów zaleca się stosowanie trimetoprymu z sulfametoksazolem w profilaktyce zapalenia płuc wywołanego przez grzyba <i>Pneumocystis jirovecii</i> i innych infekcji. (IIIb)</li> </ul> <p>Brak jest wysokiej jakości dowodów dotyczących leczenia AAV w czasie ciąży.</p> <p>Zastosowanie cyklofosfamidu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka pęcherza moczowego. U wszystkich pacjentów leczonych cyklofosfamidem należy wykonywać okresowe badania moczu przez cały okres obserwacji.</p> <p>Tomografia komputerowa klatki piersiowej jest bardziej czuła niż konwencjonalne RTG i pomaga odróżnić objawy chorobowe AAV od infekcji i innych chorób współistniejących oraz wykryć śródmiąższową chorobę płuc u pacjentów z MPA.</p> <p><b>Przyjęte definicje dotyczące stanów aktywności choroby w AAV:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywna choroba – obecność typowych oznak, objawów lub innych cech (takich jak kłębuszkowe zapalenie nerek lub guzki płucne) aktywnego AAV;</li> <li>• remisja – brak typowych oznak, objawów lub innych cech aktywnego AAV z terapią immunosupresyjną lub bez niej;</li> <li>• trwała remisja – brak typowych oznak, objawów lub innych cech aktywnego AAV przez określony czas, z terapią immunosupresyjną lub bez niej;</li> <li>• odpowiedź - ≥50% reedukacja wyniku aktywności choroby i brak nowych objawów;</li> <li>• nawrót – nawrót aktywnego AAV po okresie remisji;</li> <li>• oporność – niezmiennione lub nasilone oznaki, objawy lub inne cechy aktywnego AAV po okresie standardowej terapii indukcyjnej (należy wykluczyć uszkodzenia, infekcje, skutki uboczne leczenia lub choroby współistniejące, jako potencjalne przyczyny utrzymujących się lub nasilonych objawów choroby).</li> </ul>
	<p>Źródło finansowania: fundusz zapewniony przez EULAR. Podano konflikty interesów autorów. Siła i stopień rekomendacji: Poziom dowodów określono dla różnych części każdej rekomendacji. Poziom zgodności obliczono w skali 0-10.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
BSR 2023 (Wielka Brytania)	<p><b>Wytyczne dotyczące diagnozowania i leczenia zapalenia naczyń związanego z ANCA:</b>  <b>Rekomendacje dot. indukcji remisji – aktywna, ciężka postać GPA/MPA:</b>  <u>GKS + RTX i/lub CYC</u></p> <p><b>GKS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 500-1000 mg i.v. metyloprednizolonu przez 3–5 dni, a następnie;</li> <li>• Doustna dawka prednizonu 50-75 mg na dobę, stopniowo zmniejszana zgodnie ze schematami PEXIVAS lub alternatywnie doustna dawka prednizonu rozpoczynająca się od 0,5–1 mg/kg (maksymalnie 80 mg na dobę).</li> </ul> <p><b>CYC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podanie dożylnie (preferowane w UE) - przerywana dawka 15 mg/kg (skorygowana pod względem wieku i czynności nerek) w 0., 2., 4. tygodniu, następnie w 7., 10-12. tygodniu i następnie co 3 tygodnie aż do uzyskania remisji (3-6 miesięcy);</li> <li>• Podanie doustne (preferowane w USA, w UE zazwyczaj w cięższych przypadkach) - do 2 mg/kg na dzień przez 3-6 miesięcy.</li> </ul> <p><b>RTX (i.v.)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 375 mg/m<sup>2</sup> tygodniowo w 4 dawkach;</li> <li>• 1000 mg w 1. i 15. dniu;</li> <li>• Preferowany podczas nawrotów choroby, szczególnie w przypadku uzyskania pozytywnego wyniku PR3-ANCA.</li> </ul> <p><b>PLEX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do 7 zabiegów w ciągu 14 dni;</li> <li>• Niezalecany jako standardowy sposób leczenia;</li> <li>• Można rozważyć zastosowanie w przypadkach ciężkiego zajęcia nerek, indywidualnie, biorąc pod uwagę ryzyko infekcji;</li> <li>• Wskazany przy podwójnym dodatnim wyniku anty-GMB/ANCA.</li> </ul> <p><b>Awakopan</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doustnie 30 mg dwa razy na dobę, możliwy do stosowania przez okres 1 roku;</li> <li>• Rozważany jako alternatywa dla terapii GKS w dużych dawkach.</li> </ul> <p>W wybranych przypadkach zaleca się stosowanie RTX i.v. 375 mg/m<sup>2</sup> co tydzień dla 4 dawek w skojarzeniu z CYC i.v. Można rozważyć dawkę 15 mg/kg w 1. i 3. tygodniu leczenia.</p> <p>W przypadku wystąpienia oporności choroby należy przejść z leczenia RTX na CYC lub odwrotnie.</p> <p>Należy rozpocząć profilaktyczne stosowanie trimetoprimu/sulfametoksazolu (800/160 mg 3 razy w tygodniu lub 400/80 mg 3 razy w tygodniu, jeśli eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) u wszystkich pacjentów otrzymujących CYC (3 miesiące od ostatniej dawki) lub RTX (6 miesięcy od ostatniej dawki), aby uniknąć zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>.</p> <p><b>Rekomendacje dot. indukcji remisji – aktywna, nieciężka postać GPA (z prawidłową czynnością nerek):</b>  <u>GKS + RTX / GKS + MTX</u></p> <p><b>GKS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doustny prednizon rozpoczynający się od 0,5–1 mg/kg (maksymalnie 80 mg na dobę) w przypadku nowo zdiagnozowanej choroby lub dawka prednizonu 50-75 mg na dobę, stopniowo zwiększana zgodnie ze schematami PEXIVAS.</li> </ul> <p><b>RTX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schemat zgodny z indukcją remisji w ciężkiej postaci choroby.</li> </ul> <p><b>MTX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do 25 mg na tydzień (podskórnym lub doustnie).</li> </ul> <p><b>Rekomendacje dot. indukcji remisji – aktywna, nieciężka postać GPA/MPA (ze zmienioną funkcją nerek, eGFR &lt;50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>):</b>  <u>GKS + RTX / GKS + AZA / GKS + MMF</u></p> <p><b>GKS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schemat zgodny z indukcją remisji w aktywnej, nieciężkiej postaci GPA (z prawidłową czynnością nerek).</li> </ul> <p><b>RTX</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schemat zgodny z indukcją remisji w ciężkiej postaci choroby.</li> </ul> <p><b>AZA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do 2 mg/kg na dzień (doustnie);</li> <li>• Stosowana w przypadku nietolerancji MTX lub MMF lub w przypadku ciąży;</li> <li>• Rozważa się wykonanie badania na obecność enzymu metylotransferazy tiopurynowej (TPMT) u wybranych pacjentów.</li> </ul> <p><b>MMF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1000-1500 mg dwa razy dziennie (doustnie).</li> </ul> <p>W przypadku wystąpienia oporności choroby należy przejść z leczenia RTX na CYC lub odwrotnie.</p> <p>Ogólnie nie zaleca się profilaktycznego stosowania trimetoprimu/sulfametoksazolu.</p> <p><b>Rekomendacje dot. podtrzymania remisji – ciężka postać GPA/MPA:</b>  <u>Stopniowe zmniejszanie dawki GKS + RTX lub DMARDs</u></p> <p><b>GKS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgodnie ze standardem opieki, potencjalnie do czasu wycofania (w trybie indywidualnym);</li> <li>• Awakopan stanowi potencjalną alternatywę (niedawno zatwierdzony).</li> </ul> <p><b>RTX (i.v.)</b></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schemat stałego dawkowania - 500 mg co 6 miesięcy (500 mg w odstępie 15 dni, następnie 500 mg co 6 miesięcy lub na żądanie);</li> <li>• Schemat stałego dawkowania - 1 g co 4 miesiące;</li> <li>• Schemat podania na żądanie – 500 mg (dostosowany do ponownego pojawienia się przeciwciał ANCA po uzyskaniu wyniku ujemnego, zwiększenia miana w 2 rozcieńczeniach metodą pośredniej immunofluorescencji i/lub co najmniej dwukrotnego zwiększenia arbitralnych jednostek testu ELISA PR3 lub MPO lub liczby komórek CD19+ przekraczającej 0/mm<sup>3</sup>).</li> </ul> <p><u>AZA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do 2 mg/kg na dzień (doustnie).</li> </ul> <p><u>MTX</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do 25 mg na tydzień (podskórnym lub doustnie).</li> </ul> <p><u>MMF</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1000-1500 mg dwa razy dziennie (doustnie);</li> <li>• Tylko w ramach leczenia II linii, po udowodnionym przeciwwskazaniu do leków przepuszczalnych, prawdopodobnie skuteczniejszych u pacjentów z zajęciem nerek.</li> </ul> <p><b>Rekomendacje dot. podtrzymania remisji – nieciężka postać GPA (z prawidłową czynnością nerek):</b>  <u>Stopniowe zmniejszanie dawki GKS + RTX / Stopniowe zmniejszanie dawki GKS + MTX</u></p> <p><u>GKS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgodnie ze standardem opieki, potencjalnie do czasu wycofania (w trybie indywidualnym);</li> <li>• Awakopan stanowi potencjalną alternatywę (niedawno zatwierdzony).</li> </ul> <p><u>RTX (i.v.)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schemat zgodny z indukcją remisji w aktywnej, ciężkiej postaci choroby.</li> <li>• Zaleca się kontynuowanie stosowania tych samych DMARDs, które stosuje się w ramach indukcji remisji.</li> </ul> <p><b>Rekomendacje dot. podtrzymania remisji – nieciężka postać GPA/MPA (ze zmienioną funkcją nerek, eGFR &lt;50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>):</b>  <u>Stopniowe zmniejszanie dawki GKS + RTX / Stopniowe zmniejszanie dawki GKS + AZA /</u>  <u>Stopniowe zmniejszanie dawki GKS + MMF</u></p> <p><u>GKS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgodnie ze standardem opieki, potencjalnie do czasu wycofania (w trybie indywidualnym);</li> <li>• Awakopan stanowi potencjalną alternatywę (niedawno zatwierdzony).</li> </ul> <p><u>RTX (i.v.)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schemat zgodny z indukcją remisji w aktywnej, ciężkiej postaci choroby.</li> <li>• Zaleca się kontynuowanie stosowania tych samych DMARDs, które stosuje się w ramach indukcji remisji.</li> </ul> <p>Niezależnie od wybranego schematu leczenia zaleca się leczenie trwające 24 miesiące, przy czym istnieją dowody na dłuższy czas trwania leczenia i mniejszą częstość nawrotów choroby.</p>
	<p>Źródło finansowania: Nie otrzymano żadnych konkretnych środków finansowych od żadnego z organów sektora publicznego, komercyjnego ani non-profit na wykonanie prac opisanych w powyższym artykule.  Autorzy nie zadeklarowali żadnego konfliktu interesów.  Siła i stopień rekomendacji: nie podano.</p>
ACR 2021 (USA)	<p><b><u>Wytyczne dotyczące postępowania w zapaleniu naczyń związanym z ANCA:</u></b></p> <p><b>Rekomendacje dot. indukcji remisji aktywnego, ciężkiego GPA/MPA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z aktywnym, ciężkim GPA/MPA warunkowo zaleca się leczenie rytuksymabem zamiast leczenia cyklofosfamidem w celu indukcji remisji. (Bardzo niski do umiarkowanego)</li> <li>• U pacjentów z GPA/MPA i aktywnym kłębuszkowym zapaleniem nerek warunkowo nie odradza się rutynowego dodawania wymiany osocza do terapii indukującej remisję. (Niski do wysokiego)</li> <li>• U pacjentów z aktywnym, ciężkim GPA/MPA i krwotokiem pęcherzykowatym warunkowo nie odradza się dodawania wymiany osocza do terapii indukujących remisję. (Niski do wysokiego)</li> <li>• U pacjentów z aktywnym, ciężkim GPA/MPA warunkowo zaleca się schemat GKS w zmniejszonej dawce zamiast standardowej dawki GKS w celu indukcji remisji. (Bardzo niski do umiarkowanego)</li> </ul> <p>W ramach stanowiska bez stopniowania pacjentom z aktywnym, ciężkim GPA/MPA w terapii początkowej można zalecić GKS podawane dożylnie lub doustnie w dużych dawkach. (Niski do wysokiego)</p> <p><b>Rekomendacje dot. indukcji remisji aktywnego, nieciężkiego GPA/MPA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z aktywnym, nieciężkim GPA warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia metotreksatem zamiast cyklofosfamidem lub rytuksymabem. (Bardzo niski do umiarkowanego)</li> <li>• U pacjentów z aktywnym, nieciężkim GPA warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia metotreksatem i GKS zamiast monoterapii GKS. (Niski)</li> <li>• U pacjentów z aktywnym, nieciężkim GPA warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia metotreksatem i GKS zamiast azatiopryny i GKS lub mykofenolanu mofetylu i GKS. (Niski)</li> <li>• U pacjentów z aktywnym, nieciężkim GPA warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia metotreksatem i GKS zamiast trimetoprimu/sulfametoksazolu i GKS. (Niski)</li> </ul> <p><b>Rekomendacje dot. podtrzymania remisji:</b></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z ciężkim GPA/MPA, u których choroba osiągnęła remisję po leczeniu cyklofosfamidem lub rytuksymabem, warunkowo zaleca się leczenie rytuksymabem zamiast metotreksatem lub azatiopryną w celu podtrzymania remisji. (Bardzo niski do umiarkowanego)</li> <li>• U pacjentów z GPA/MPA otrzymujących rytuksymab w celu podtrzymania remisji, warunkowo zaleca się zaplanowane ponowne dawkowanie, zamiast określania mian ANCA lub liczby limfocytów B CD19+ w celu ustalenia ponownego dawkowania. (Bardzo niski do niskiego)</li> <li>• U pacjentów z ciężkim GPA/MPA, u których choroba osiągnęła remisję po leczeniu cyklofosfamidem lub rytuksymabem warunkowo zaleca się leczenie metotreksatem lub azatiopryną zamiast mykofenolanu mofetylu w celu podtrzymania remisji. (Bardzo niski do umiarkowanego)</li> <li>• U pacjentów z ciężkim GPA/MPA, u których choroba osiągnęła remisję po leczeniu cyklofosfamidem lub rytuksymabem warunkowo zaleca się leczenie metotreksatem lub azatiopryną zamiast leflunomidu w celu podtrzymania remisji. (Bardzo niski do niskiego)</li> <li>• U pacjentów z GPA, u których choroba weszła w remisję, warunkowo zaleca się leczenie metotreksatem lub azatiopryną zamiast trimetoprimu/sulfametoksazolu w celu podtrzymania remisji. (Bardzo niski do niskiego)</li> <li>• U pacjentów z GPA, u których choroba weszła w remisję, warunkowo nie odradza się dodawania trimetoprimu/sulfametoksazolu do innych terapii (np. rytuksymabu, azatiopryny, metotreksatu itp.) w celu podtrzymania remisji. (Niski do umiarkowanego)</li> <li>• U pacjentów z GPA/MPA otrzymujących leczenie podtrzymujące remisję rytuksymabem, u których występuje hipogammaglobulinemia (np. IgG &lt;3 g/litr) i nawracające ciężkie zakażenia, warunkowo zaleca się suplementację immunoglobulin. (Bardzo niski)</li> </ul> <p>W ramach stanowiska bez stopniowania określono, iż czas trwania leczenia podtrzymującego remisję bez GKS w GPA/MPA powinien być ustalany na podstawie stanu klinicznego, preferencji i wartości pacjenta. Czas trwania terapii GKS w przypadku GPA/MPA powinien być ustalany na podstawie stanu klinicznego, preferencji i wartości pacjenta. (Niski do umiarkowanego)</p> <p><b>Rekomendacje dot. leczenia nawrotu choroby:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z GPA/MPA, u których wystąpił nawrót z ciężkimi objawami choroby i którzy nie otrzymują rytuksymabu w celu podtrzymania remisji, warunkowo zaleca się leczenie rytuksymabem zamiast cyklofosfamidem w celu ponownego wywołania remisji. (Niski)</li> <li>• U pacjentów z GPA/MPA, u których podczas leczenia rytuksymabem w celu podtrzymania remisji wystąpił nawrót choroby z ciężkimi objawami, warunkowo zaleca się zmianę leczenia z rytuksymabu na cyklofosfamid zamiast otrzymywania dodatkowego rytuksymabu w celu ponownego wywołania remisji. (Bardzo niski)</li> </ul> <p><b>Rekomendacje dot. leczenia choroby odpornej:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z ciężkim GPA/MPA opornym na leczenie rytuksymabem lub cyklofosfamidem w celu indukcji remisji warunkowo zaleca się zmianę leczenia na inną terapię zamiast łączenia obu powyższych terapii. (Bardzo niski)</li> <li>• U pacjentów z GPA/MPA opornym na leczenie indukujące remisję warunkowo zaleca się dodanie i.v. immunoglobuliny do aktualnego leczenia. (Niski do umiarkowanego)</li> </ul> <p><b>Rekomendacje dot. pozostałych względów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z GPA/MPA warunkowo odradza się dawkowanie terapii immunosupresyjnej wyłącznie na podstawie wyników miana przeciwciał ANCA. (Bardzo niski)</li> <li>• U pacjentów z GPA otrzymujących rytuksymab lub cyklofosfamid warunkowo zaleca się profilaktykę w celu zapobiegania zapaleniu płuc wywołanemu przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>. (Niski)</li> <li>• U pacjentów z GPA/MPA w remisji i z przewlekłą chorobą nerek w piątym stadium warunkowo zaleca się ocenę pod kątem przeszczepienia nerki. (Niski)</li> <li>• U pacjentów z aktywnym GPA/MPA, którzy nie mogą otrzymać innej terapii immunomodulacyjnej, warunkowo zaleca się podanie i.v. immunoglobuliny. (Niski)</li> </ul> <p>W ramach stanowiska bez stopniowania stwierdzono, że optymalny czas trwania leczenia przeciwzakrzepowego nie jest znany u pacjentów z GPA/MPA, u których wystąpiły zdarzenia zakrzepicy żyłnej. (Bardzo niski)</p> <p>Zalecane dawkowanie rytuksymabu to 375 mg/m<sup>2</sup> (i.v.) tygodniowo w 4 dawkach lub 1000 mg w 1. i 15. dniu. w ramach leczenia indukującego remisję oraz 500 mg (i.v.) co 6 miesięcy lub 1g (i.v.) co 4 miesiące w ramach leczenia podtrzymującego remisję.</p> <p><b>Przyjęte definicje wybranych terminów stosowanych w rekomendacjach i niesklasyfikowanych stanowiskach dot. GPA/MPA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywna choroba – nowe, utrzymujące się lub nasilające objawy kliniczne i/lub objawy przypisywane GPA/MPA niezwiązane z wcześniejszym uszkodzeniem;</li> <li>• ciężka choroba – zapalenie naczyń z objawami zagrażającymi życiu lub narządom (np. krwotok pęcherzykowy, kłębuszkowe zapalenie nerek, zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie wielonerwowe, zajęcie serca, niedokrwienie krezki, niedokrwienie kończyn/palców);</li> <li>• choroba nieciężka – zapalenie naczyń bez objawów zagrażających życiu lub narządom (np. zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, astma, łagodne objawy ogólnoustrojowe, niepowikłana choroba skóry, łagodne zapalenie stawów);</li> <li>• remisja – brak objawów klinicznych przypisywanych GPA/MPA podczas leczenia immunosupresyjnego lub po jego wyłączeniu;</li> <li>• nawrót – nawrót aktywnej choroby po okresie remisji;</li> <li>• oporność – utrzymująca się aktywna choroba pomimo odpowiedniego przebiegu leczenia immunosupresyjnego.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Źródło finansowania: nie wskazano.</p> <p>Nie podano konfliktów interesów autorów.</p> <p>Siła i stopień rekomendacji: Silna rekomendacja jest zwykle poparta dowodami o umiarkowanej lub wysokiej jakości (np. wielokrotnymi randomizowanymi badaniami kontrolowanymi). Zalecenie warunkowe jest zwykle poparte dowodami o niższej jakości lub bliską równowagą pomiędzy pożądanymi i niepożądanymi wynikami. W przypadku zalecenia warunkowego zalecany sposób postępowania miałby zastosowanie do większości pacjentów, ale rozsądną opcją jest rozważenie alternatywy. Zalecenia warunkowe zawsze uzasadniają wspólne podejście do podejmowania decyzji.</p>

Skróty: **AAV** – zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitides); **ANCA** - przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. antineutrophil cytoplasmic antibody); **AZA** – azatiopryna (ang. azathioprine); **CYC** – cyklofosfamid (ang. Cyclophosphamide); **GKS** – glikokortykosteroidy; **DMARDs** – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs); **GPA** – ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. granulomatosis with polyangiitis); **MMF** - mykofenolan mofetylu (ang. mycophenolate mofetil); **MPA** – mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. microscopic polyangiitis); **MTX** – metotreksat (ang. methotrexate); **RTX** – rytuksymab (ang. rituximab).

W wytycznych EULAR 2024 w celu indukcji remisji choroby GPA/MPA niezagrażającej narządom lub życiu zaleca się stosowanie skojarzenia GKS i RTX. Zalecenie to stanowi aktualizację do wytycznych z 2016 r., polegającą na włączeniu RTX do powyższego schematu leczenia. Pomimo braku dowodów naukowych (badań RCT) porównujących stosowanie RTX w skojarzeniu u pacjentów z AAV niezagrażającym narządom lub życiu, wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z pozostałych badań z zastosowaniem RTX w terapii indukcyjnej nie były gorsze i obejmowały powyższą subpopulację pacjentów. Za alternatywę dla RTX zgodnie z treścią wytycznych EULAR 2024 można uznać zastosowanie MTX lub MMF. W przypadku indukcji remisji w aktywnej, nieciężkiej postaci GPA (z prawidłową czynnością nerek) zgodnie z wytycznymi BSR 2023 zaleca się stosowanie GKS w skojarzeniu z RTX lub MTX. Natomiast w przypadku indukcji remisji w aktywnej, nieciężkiej postaci GPA/MPA (ze zmienioną funkcją nerek, eGFR <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zaleca się stosowanie GKS w skojarzeniu z RTX lub AZA lub MMF. Schemat stosowania RTX w obu powyższych przypadkach jest tożsamy ze stosowaniem go w ramach indukcji remisji w ciężkiej postaci choroby. Wytyczne ACR 2021 u pacjentów z aktywnym, nieciężkim GPA w ramach indukcji remisji warunkowo zalecają rozpoczęcie leczenia MTX zamiast CYC lub RTX.

Wytyczne EULAR 2024 wskazują, iż w celu podtrzymania remisji GPA/MPA, po indukcji remisji RTX lub CYC, zaleca się leczenie RTX. Alternatywnie rozważyć należy zastosowanie AZA lub MTX. Należy podkreślić, iż w ramach powyższych zaleceń nie sprecyzowano stopnia ciężkości choroby. W przypadku podtrzymania remisji w nieciężkiej postaci GPA (z prawidłową czynnością nerek) zgodnie z wytycznymi BSR 2023 zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS i RTX lub MTX. Natomiast w przypadku podtrzymania remisji w nieciężkiej postaci GPA/MPA (ze zmienioną funkcją nerek, eGFR <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS i RTX lub AZA lub MMF. Schemat stosowania RTX w obu powyższych przypadkach jest tożsamy ze stosowaniem go w ramach indukcji aktywnej, ciężkiej postaci choroby. Ponadto zaleca się kontynuowanie stosowania tych samych DMARDs, które stosuje się w ramach indukcji remisji. Zgodnie z wytycznymi ACR 2021 zaleca się stosowanie RTX (zamiast MTX lub AZA), w celu podtrzymania remisji warunkowo wyłącznie u pacjentów z ciężką postacią GPA/MPA (po osiągnięciu remisji po leczeniu CYC lub RTX).

Ponadto wytyczne EULAR 2024 wskazują, iż u pacjentów z AAV otrzymujących RTX zalecany jest pomiar surowicy stężenia immunoglobulin przed każdym cyklem leczenia RTX, w celu wykrycia wtórnego niedoboru odporności oraz stosowanie trimetoprymu z sulfametoksazolem w profilaktyce zapalenia płuc wywołanego przez grzyba *Pneumocystis jirovecii* i innych infekcji.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RTX u pacjentów z GPA lub MPA we wskazaniach zgodnych z proponowanymi zmianami dotychczasowego opisu programu lekowego B.75. Ze względu na charakter proponowanych zmian (częściowe nakładanie się zmian off label i on label<sup>7</sup>) wyszukiwanie i wyniki dla raportów OT.422.0.32.2024 i OT.422.1.32.2024 przeprowadzono łącznie.

Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach medycznych MEDLINE poprzez Pubmed, EMBASE poprzez Ovid oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono 22.07.2024 r. (strategie przedstawiono w rozdz. 11. „Załączniki”.

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je w drodze konsensusu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z GPA lub MPA spełniający kryteria włączenia do projektu programu lekowego, u których rozpoczynane jest leczenie w kierunku indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji <b>ciężkiej postaci choroby (I lub kolejna linia leczenia)</b> – populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym, wyniki przedstawiono w niniejszym raporcie. Pacjenci z GPA lub MPA spełniający kryteria włączenia do projektu programu lekowego, u których rozpoczynane jest leczenie w kierunku indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji <b>postaci choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać</b> po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym ( <b>II lub kolejna linia leczenia</b> ) - populacja off-label, wyniki przedstawiono w raporcie nr OT.422.1.32.2024.	Inna populacja.
<b>Interwencja</b>	Rytuksymab (dawkowanie analogiczne jak w postaci ciężkiej, tj. zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).	Inne dawkowanie leku.
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono, szczególną uwagę zwrócono na potencjalne komparatory wskazane w rozdz. 4.3. „Alternatywne technologie medyczne”.	Terapia niefinansowana ze środków publicznych.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki.
<b>Typ badań</b>	Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez. Analizę dowodów naukowych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT <sup>8</sup> , przeprowadzono w oparciu o wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych (konieczność wykonania analizy klinicznej w krótkim czasie, odnaleziony przegląd lub przeglądy są systematyczne, aktualne, odpowiadają na postawione pytanie badawcze, a metodyka spełnia wymogi jakościowe). W celu weryfikacji aktualności przeglądu przeprowadzono przeszukiwanie baz informacji medycznej ukierunkowane na identyfikację badań opublikowanych w okresie późniejszym niż objęty wyszukiwaniem w opublikowanym przeglądzie. W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia badań niższej jakości.	Publikacje poglądowe, przeglądy niesystematyczne.
<b>Inne</b>	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.	Abstrakty oraz postery konferencyjne.

<sup>7</sup> on label – leczenie zgodne z zapisami odpowiednich ChPL.

<sup>8</sup> [https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT-1.pdf](https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf) [dostęp: 22.07.2024 r.]

## 7.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych spełniających wszystkie kryteria włączenia do analizy. Poniżej przedstawiono dostępne dowody dotyczące skuteczności rytuksymabu w leczeniu GPA/MPA, tj.

badania RCT:

- **RAVE** (N=197) [na podstawie ChPL] – randomizowane, wielośrodkowe badanie dotyczące równoważności z zastosowaniem porównawczego leku aktywnego, z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo;  
uwaga: w badaniu nie przedstawiono wyników w podgrupach tj. dla pacjentów z postacią choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać.
- **Miloslavsky 2014** (N=26) - analiza wtórna obejmująca porównanie wyników badania z historycznymi kontrolami z badania RAVE;  
uwaga: w badaniu nie przedstawiono wyników w podgrupach tj. dla pacjentów z postacią choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać.
- **Terrier 2018** (N=115) – 60 miesięczna prospektywna obserwacja pacjentów z badania MAINRITSAN;  
uwaga: w badaniu nie przedstawiono wyników w podgrupach tj. dla pacjentów z postacią choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać.
- **MAINRITSAN3** (N=97) [Charles 2020] - wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie mające na celu ocenę skuteczności przedłużonej terapii rytuksymabem w zapobieganiu nawrotom AAV u pacjentów z GPA lub MPA, u których uzyskano całkowitą remisję po zakończeniu 18 miesięcznego schematu leczenia podtrzymującego;  
uwaga: w badaniu nie przedstawiono wyników w podgrupach tj. dla pacjentów z postacią choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać.

5 przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizy: EULAR 2024, Bellos 2022, Habibi 2022, Bernard 2021, Springer 2021. W niniejszym raporcie opisano wyniki tylko najnowszych przeglądów systematycznych, tj.

- **EULAR 2024** – przegląd systematyczny na podstawie aktualizacji zaleceń EULAR z 2022 r. dotyczących postępowania w zapaleniu naczyń związanym z ANCA;
- **Habibi 2022** – przegląd systematyczny dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RTX w zapaleniu naczyń związanym z ANCA.



## 7.3. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

### 7.3.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

#### 7.3.1.1. Badania wtórne

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę i wyniki odnalezionych w ramach przeglądu publikacji EULAR 2024 oraz Habibi 2022.

**Tabela 9. Charakterystyka i wyniki odnalezionych badań wtórnych**

Badanie	Cel i metodyka	Wyniki	Wnioski autorów
<p><b>EULAR 2024</b>  <u>Źródło finansowania</u>  Projekt ten był finansowany przez EULAR. DJ był wspierany przez NIHR Cambridge Biomedical Research Centre.  <u>Konflikt interesów</u>  JHS otrzymał granty badawcze od Fundacji John'a Grube i Niemieckiego Towarzystwa Reumatologii. BH otrzymał honoraria za prelekcje i/lub konsultancje od AbbVie, Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer, Chugai, GSK, InflaRx, Janssen, MSD, Pfizer, Novartis, Phadia, Roche and Vifor. DJ otrzymał honoraria za prelekcje i/lub konsultancje od Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer, Chemocentryx, GSK, InflaRx, Janssen,</p>	<p>Przeprowadzono przegląd systematyczny w celu aktualizacji dowodów zaleceń EULAR na 2022 r. dotyczących postępowania w zapaleniu naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie AAV. Przeszukano bazy PubMed, EMBASE i bibliotekę Cochrane w wybranym przedziale od 1 lutego 2015 r. do 25 lutego 2022 r.  Systematyczny przegląd literatury przeprowadzono zgodnie ze standardowymi procedurami operacyjnymi (ang. Standard operating procedures (SOP) EULAR.  Przeprowadzono ankietę Delphi wśród całego zespołu zadaniowego.  Do przeglądu włączano randomizowane badania kontrolowane (ang. Randomised controlled trials – RCT) i nierandomizowane badania interwencyjne.  Sprawdzono abstrakty kongresowe z międzynarodowych spotkań EULAR, Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR), Amerykańskiego towarzystwa nefrologicznego, Europejskiego Stowarzyszenia nerkowego/Europejskiego Towarzystwa Dializ i Transplantacji oraz Zakład Szkoleniowy zapalenia żył i ANCA pod kątem badań RCT  Udostępniono szczegółowe kryteria PICO, strategię wyszukiwania i Preferowane elementy raportowania dla PS i MA</p>	<p><u>Wyniki dla indukcji remisji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomędzy RTX a CYC nie wykazano różnic w osiąganiu remisji po 6 miesiącach (współczynnik ryzyka (RR 1,02, 95% CI 0,79 do 1,32), nawrotu po 12 miesiącach (RR 1,43, 95% CI 0,18 do 11,31) ani ryzyka zgonu po 6 miesiącach (RR 1,00, 95% CI 0,21 do 4,70).</li> <li>• Nie stwierdzono różnicy częstości występowania poważnych zakażeń (RR 0,89, 95% CI 0,62 do 1,92) i SAE (RR 1,11, 95% CI 0,72 do 1,71) między terapiami CYC i RTX.</li> <li>• Randomizowane podwójnie zaślepienie badanie kontrolne RAVE porównywało RTX z CYC pod kątem indukowania remisji w AAV.</li> <li>• Określono podgrupy mające znaczenie dla skuteczności RTX. Główne wyniki badania RAVE wykazały ogólną równowagę leczenia indukującego remisję za pomocą RTX w porównaniu z CYC (+AZA). Indukcja RTX była lepsza u pacjentów z nawrotem choroby na początku badania, po 6 i 12, ale nie po 18 miesiącach. Wyższe wskaźniki nawrotów odnotowano u pacjentów z proteinazą 3 (PR3) – ANCA (w porównaniu z mieloperoksydazą (MPO), pacjentów z GPA (w porównaniu z MPA) i tych z nawracającą (w porównaniu z nowo pojawiającą się chorobą).</li> <li>• W analizie posthoc pogrupowano pacjentów według swoistości ANCA i rozpoznań. U pacjentów z nawrotem, których leczono RTX i u których odnotowano PR3-ANCA, prawdopodobieństwo remisji było wyższe w porównaniu z CYC/AZA po 6 miesiącach (OR 3,57, 95% CI 1,43 do 8,93), 12 (OR 4,32, 95% CI 1,53 do 12,15) i 18 miesiącach (OR 3,06, 95% CI 1,05 do 8,97), mimo że pacjenci leczeni RTX nie otrzymywali dodatkowego leczenia podtrzymującego w badaniu RAVE.</li> <li>• Nie wykazano różnicy we wskaźnikach remisji po indukcji RTX lub CYC/AZA w przypadku GPA, MPA, nowo zdiagnozowanego PR3-AAV lub nowo zdiagnozowanego MPO-AAV.</li> <li>• W fazie indukującej badania RITAZAREM odnotowano wysokie wskaźniki remisji (90%) po leczeniu indukcyjnym nawrotowego AAV za pomocą RTX (brak grupy kontrolnej w fazie indukcyjnej badania).</li> <li>• Przegląd systematyczny dostępnych badań, składający się głównie z badań nierandomizowanych, w tym opisów przypadków, wykazał porównywalną wielkość efektu osiągnięcia całkowitej remisji wynoszącą 85% (70% do 96%) i 91% (79% do 99%) dla schematów indukcyjnych z RTX 4 × 375 mg / m2 co tydzień w porównaniu z 2 × 1000 mg co dwa tygodnie, ze znaczącym RoB wynikającym z heterogeniczności włączonych raportów.</li> </ul> <p><u>Wyniki dla podtrzymania remisji</u></p>	<p>Niniejsze przeglądy dostarcza aktualnych dowodów na potrzeby aktualizacji zaleceń EULAR 2022 r dotyczących postępowania z AAV.  RTX wykazuje podobną skuteczność w indukcji remisji w AAV w porównaniu z CYC (LoE 1a), ale RTX prowadzi do dłuższych wskaźników remisji w porównaniu z CYC u pacjentów z nawracającym przebiegiem choroby (LoE 2b).  Nie wykazano jeszcze różnicy w skuteczności protokołów RTX z czterema i dwoma wlewami (LoE 4), ale brakuje dowodów wysokiej jakości.  Skuteczność RTX jest wyższa niż AZA w utrzymaniu remisji w AAV (LoE 1b). Przedłużone leczenie podtrzymujące RTX przez 36 miesięcy jest skuteczniejsze niż 18 miesięcy (LoE 1b). Dostępne dowody są niewystarczające, aby wykluczyć gorszą skuteczność leczenia RTX opartego na biomarkerach w porównaniu ze stałym podawaniem w odstępach 6-miesięcznych. Podczas leczenia RTX może rozwinąć się hipogammaglobulinemia (w niektórych przypadkach</p>

<p>Novartis, Roche, UCB and Vifor.</p> <p>RAL otrzymał honoraria za prelekcje i/lub konsultancje oraz granty od AbbVie, BMS/Celgene, Chemocentryx, Chugai, GSK, InflaRx, Pfizer</p> <p>Global, Roche and Vifor.</p>	<p>(PRISMA). Systematyczny przegląd literaturowy został przeprowadzony przez dwóch niezależnych recenzentów pod nadzorem dwóch metodologów.</p> <p>Wykluczono opisy przypadków, artykuły redakcyjne, badania retrospektywne z populacjami mieszanymi (nie składającymi się głównie z pacjentów z AAV), badania retrospektywne z udziałem &lt;50 pacjentów z GPA/MPA i badania prospektywne z udziałem &lt;10 pacjentów z AAV. SLR ograniczono do artykułów w języku angielskim.</p> <p>Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu narzędzia AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych i metaanaliz, dla badań randomizowanych użyto narzędzia RoB, a dla nierandomizowanych badań interwencyjnych ROBINS-I oraz skali Newcastle-Ottawa dla serii przypadków lub badań interwencyjnych bez grupy kontrolnej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W badaniu RITAZAREM pacjenci z nawrotowym GPA lub MPA otrzymywali leczenie indukujące remisję za pomocą RTX i GC. Osoby, u których uzyskano kontrolę choroby w 4. miesiącu randomizowano do leczenia podtrzymującego leczenie podtrzymujące albo 1000 mg RTX w miesiącach 4, 8, 12, 16 lub AZA (i standardowe zmniejszanie dawki GC).</li> <li>Wyniki badań pokazują, że ryzyko nawrotu jest znacznie niższe w grupie RTX w porównaniu z grupą AZA. Potwierdza to wyniki badania MAINRITSAN porównującego RTX przez 18 miesięcy i AZA przez 22 miesiące w celu uzyskania remisji leczenie podtrzymujące po leczeniu indukcyjnym CYC i GC.</li> <li>Badanie MAINRITSAN wykazało, że RTX był bardziej skuteczny niż AZA w zapobieganiu nawrotom po 28 miesiącach (HR 6,61; 95%CI 1,56 do 27,96; p=0,002).</li> <li>Przeżycie wolne od poważnych nawrotów pozostawało lepsze w grupie RTX (71,9%; 95%CI 61,2% do 84,6%) w porównaniu z grupą AZA (49,4%; 95%CI 38,0% do 64,3%; p=0,003) po 60 miesiącach obserwacji.</li> <li>W badaniu MAINRITSAN 3 (tabela 7) ponownie randomizowano pacjentów z badania MAINRITSAN 2, którzy byli w remisji w 28. miesiącu (w tym pacjentów z niewielkim nawrotem podczas badania MAINRITSAN 2, który wymagał jedynie podczas badania MAINRITSAN 2, które wymagały jedynie zwiększenia dawki GC) do otrzymywania RTX 500 mg lub placebo w miesiącach 0, 6, 12 i 18. Przeżycie bez nawrotu choroby w 28. miesiącu po randomizacji było istotnie wyższe w grupie RTX w porównaniu z grupą placebo. z grupą placebo, przy podobnym odsetku zdarzeń niepożądanych.</li> <li>U pacjentów z AAV leczonych RTX zgłaszano obniżone poziomy immunoglobulin, co w niektórych przypadkach wymagało leczenia dożylnymi immunoglobulinami. Niski wyjściowy poziom immunoglobulin wydaje się zwiększać ryzyko późniejszej hipogammaglobulinemii podczas leczenia.</li> </ul>	<p>wymagająca substytucji immunoglobulin) podczas leczenia RTX (LoE 1b). Cyklofosfamid i rytuksymab (RTX) wykazują podobną skuteczność w indukcji remisji (poziom dowodów (LoE 1a), ale RTX jest bardziej skuteczny w chorobie nawrotowej (LoE 1b). RTX jest bardziej skuteczny niż CYC w indukcji remisji u pacjentów z nawracającym AAV. Badania RCT wykazały, że schematy GC z niską lub zmniejszoną dawką nie są gorsze od schematów z wysoką lub standardową dawką, co skutkuje podobnym odsetkiem remisji, ale niższym odsetkiem powikłań infekcyjnych.</p>
<p><b>Habibi 2022</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badanie nie otrzymało żadnego finansowania.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zgłosili konfliktów interesów.</p>	<p>Przeгляд systematyczny dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RTX w zapaleniu naczyń związanym z ANCA. W bazie danych PubMed/Medline poszukiwano badań związanych z terapią RTX w zapaleniu naczyń związanym z ANCA (podtypy GPA i MPA), od daty ich rozpoczęcia do 1 sierpnia 2022 r. i postępowano zgodnie z wytycznymi PRISMA. Wynik systematycznego wyszukiwania uzupełniono poprzez ręczne dodanie potencjalnych artykułów sprawdzając odnośniki do literatury i wyniki w Google Scholar.</p> <p>Z początkowo odnalezionych 1 082 rekordów po wyeliminowaniu prac poglądowych, badań nieistotnych i zapisów w języku innym niż angielski, do przeglądu włączono 223 publikacje i wyodrębniono dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa terapii RTX.</p> <p>Narracyjna synteza wyodrębnionych danych bez metaanalizy została przeprowadzona przez dwóch recenzentów i podsumowana w tabelach.</p>	<p>Do przeglądu finalnie włączono 10 badań RCT, 61 nierandomizowanych kohort i 85 opisów przypadków. Doniesienia na temat nieskutecznej terapii RTX u pacjentów z AAV oraz leczenia rzadkich objawów choroby omówione zostały oddzielnie, aby podkreślić zalety terapii RTX.</p> <p>Włączone badania przeanalizowano z uwzględnieniem podziału na podgrupy schematów terapii RTX, specyfikę wieku oraz zajęcie narządów. Przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych terapii RTX u pacjentów z AAV, a ich opis osadzono w kontekście.</p> <p><u>RTX vs terapie konwencjonalne</u></p> <p>RTX to kolejna opcja terapeutyczna dla pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii konwencjonalnych.</p> <p>Retrospektywne badanie przeprowadzone z udziałem 92 pacjentów z GPA wykazało, że zarówno RTX, jak i CYC znacząco obniżały wynik w skali BVAS i skutecznie indukowały remisję. Co więcej, nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy RTX i CYC pod względem zdarzeń niepożądanych i zgonów, jednakże względny odsetek powikłań był wyższy w grupie CYC.</p> <p>Retrospektywne badanie przeprowadzone z udziałem 153 pacjentów z AAV nie wykazało istotnej różnicy pomiędzy RTX i CYC pod względem indukcji remisji.</p> <p>Pacjenci biorący udział w badaniu RCT RAVE stosujący RTX uzyskali obiecujące wyniki po zastosowaniu RTX lub CYC.</p> <p><u>Schemat podtrzymania remisji</u></p> <p>Do badania RCT MAINRITSAN2 włączono 117 pacjentów z GPA i 45 z MPA. W ramach leczenia podtrzymującego niektórzy pacjenci otrzymywali wlew 500 mg RTX w przypadku ponownej obecności limfocytów CD19+B lub w przypadku ponownego pojawienia się/wzrostu poziomu ANCA do 18. miesiąca. Grupa kontrolna otrzymywała stałą dawkę 500 mg RTX co sześć miesięcy w ramach terapii podtrzymującej, niezależnie od obecności komórek i miana ANCA. W obu grupach w 28. miesiącu u większości pacjentów zgłoszono trwałą remisję, natomiast u 14 z 81 (17,3%) w 13 warunkowo leczonych grupach RTX i u 8 z 81 (9,9%) pacjentów otrzymujących</p>	<p>Aktualne badania RCT i badania nierandomizowane wykazały, że RTX jest skuteczną terapią u pacjentów z AAV. AAV może objawiać się zajęciem różnych narządów, a dowody naukowe wskazują na większą skuteczność RTX w przypadku objawów ziarniniakowych. Co więcej, RTX można uznać za alternatywną opcję leczenia, gdy inne konwencjonalne metody są przeciwwskazane.</p> <p>RTX jest skuteczną metodą indukcji remisji oraz terapią podtrzymującą remisję, a także skutecznie zmniejsza częstość nawrotów choroby. Terapia RTX może wiązać się z występowaniem działań niepożądanych, w tym infekcji, nowotworów, nadwrażliwości, cytopenii i hipogammaglobulinemii, co należy rozważyć, zalecając</p>



	<p>Analizy statystycznej nie przeprowadzono ze względu na różnorodność charakterystyki badań oraz niepełne raporty dotyczące wielkości efektu.</p>	<p>ustalony schemat leczenia stwierdzono nawrót choroby. Oznacza to, że wyniki nie były istotne statystycznie. Warto zauważyć, że pacjenci z grupy warunkowo leczonej RTX otrzymali mniej infuzji niż grupa kontrolna (248 vs 381).</p> <p>W ramach analizy post-hoc do badania RCT MAINRITSAN2 zbadano różnicę pomiędzy skutecznością liczby początkowych wlewów RTX. Analiza nie wykazała istotnej różnicy w częstości utrzymywania się remisji w ciągu 12 miesięcy pomiędzy pacjentami, którym podano RTX w 1. i 14. dniu, a tymi, którzy otrzymali tylko pojedynczy wlew 500 mg w ramach indukcji, co sugeruje pominięcie drugiego wlewu.</p> <p><u>Zajęcie narządów</u></p> <p>W badaniu RCT RAVE wykazano, że u pacjentów z PR3-ANCA częściej dochodzi do trwałej remisji, niż u pacjentów z MPO.</p> <p>W badaniu Holle i in. zbadano skuteczność RTX u 59 pacjentów z oporną na leczenie GPA i wykazano, że u 61,3% pacjentów uzyskano całkowitą lub częściową remisję. Autorzy badania wskazali również, że postęp choroby był lepszy w przypadku objawów zapalenia naczyń, niż objawów ziarniniakowych.</p> <p><u>Subpopulacja geriatryczna</u></p> <p>Wykazano, iż pacjenci w podeszłym wieku obarczeni są większym ryzykiem śmiertelności i zachorowalności z powodu AAV.</p> <p>W badaniu Thietart i in. Oceniono RTX w ramach leczenia indukcyjnego i podtrzymującego u pacjentów z AAV w wieku powyżej 75 lat. Wyniki wskazują, iż terapia indukcyjna RTX spowodowała remisję u 86,4% pacjentów, a odsetek nawrotów był niższy w przypadku stosowania RTX w leczeniu podtrzymującym w porównaniu z terapią indukcyjną.</p> <p>W badaniu z udziałem 31 pacjentów z AAV w wieku powyżej 60 lat wykazano, że RTX może wywołać remisję u 96,7% pacjentów, ale wiąże się to z wysokim odsetkiem infekcji.</p> <p>RTX uważa się za obiecującą terapię dla pacjentów w podeszłym wieku ze względu na większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem u pacjentów z AAV stosujących CYC lub GKS.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>Względy bezpieczeństwa związane z podawaniem RTX można podzielić na trzy główne kategorie, w tym reakcje na wlew lub bardzo wczesnie pojawiające się działania niepożądane (przed wyczerpaniem się limfocytów B), późniejsze zdarzenia niepożądane (po częściowym lub całkowitym zmniejszeniu liczby limfocytów B) i długotrwałych skutkach ubocznych związanych ze stosowaniem RTX. W zależności od rodzaju powikłań obejmują one zakażenia, cytopenię, hipogammaglobulinemię, nowotwory złośliwe i nadwrażliwość. Najczęstszym działaniem niepożądanym jest infekcja, która dzieli się na typy bakteryjne, wirusowe i grzybicze.</p> <p>Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy RTX i CYC w całkowitym odsetku zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>stosowanie RTX. W kontekście klinicznym sugeruje się stosowanie RTX jako opcji leczenia w pierwszej linii, szczególnie u pacjentów z objawami ziarniniakowymi, u dzieci, u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów, u których inne konwencjonalne leki immunosupresyjne są przeciwwskazane. Więcej badań dotyczących oceny terapii skojarzonych i długoterminowej obserwacji pacjentów w celu monitorowania bezpieczeństwa mogłoby rzucić światło na inne aspekty stosowania RTX.</p>
--	--	---	---

Skróty: **AAV** – zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitides); **ACR** -Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. American College of Rheumatology); **ANCA** - przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. antineutrophil cytoplasmic antibody); **CYC** – cyklofosamid (ang. Cyclophosphamide); **EULAR** – Europejski Sojusz Stowarzyszeń Reumatologicznych (ang. the European Alliance of Associations for Rheumatology); **GC/GKS** – glikokortykosteroidy; **GPA** – ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (ang. granulomatosis with polyangiitis); **LoE** – poziom dowodów (ang. level of evidence); **MPA** – mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. microscopic polyangiitis); **PRISMA** - Preferowane elementy raportowania dla przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses); **RCT** -randomizowane badanie kontrolowane (ang. Randomized controlled trial); **RoB** - ryzyko błędu systematycznego (ang. Risk of bias); **RTX** – rytuksymab (ang. rituximab).

### 7.3.1.2. Badania pierwotne

Na podstawie badań RCT włączonych do odnalezionych przeglądów systematycznych (EULAR 2024, Habibi 2022) podjęto próbę odpowiedzi na kluczowe kwestie dotyczące analizowanych zmian w programie lekowym B.75, tj. leczenie RTX w ramach indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji postaci choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym (II lub kolejna linia leczenia) - populacja off label.

#### Badanie RAVE na podstawie ChPL

**Metodyka:** Badanie RAVE to randomizowane, wielośrodkowe badanie dotyczące równoważności z zastosowaniem porównawczego leku aktywnego, z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo. Do badania włączono 197 pacjentów w wieku co najmniej 15 lat z ciężką, aktywną postacią ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (75%) oraz mikroskopowym zapaleniem naczyń (24%).

Pacjenci zostali przydzieleni w drodze randomizacji, w stosunku 1:1, do grupy otrzymującej podawany doustnie cyklofosfamid raz na dobę (2 mg/kg/dobę) przez 3–6 miesięcy lub do grupy otrzymującej rytuksymab (375 mg/m<sup>2</sup>) raz w tygodniu przez 4 tygodnie. Wszyscy pacjenci w grupie przyjmującej cyklofosfamid otrzymywali leczenie podtrzymujące azatiopryną w okresie kontrolnym. Pacjenci w obu grupach otrzymywali 1000 mg podawanego dożylnie pulsacyjnie metyloprednizolonu (lub innego glikokortykosteroidu w równoważnej dawce) na dobę przez 1–3 dni, a następnie podawany doustnie prednizon (1 mg/kg/dobę, dawka nieprzekraczająca 80 mg/dobę). Stopniowe zmniejszanie dawki prednizonu miało zostać zakończone w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia badania.

**Wyniki:** Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu było osiągnięcie całkowitej remisji po 6 miesiącach, definiowanej jako wynik w skali BVAS/WG równy 0 i zaprzestanie leczenia glikokortykosteroidami. Wstępnie określony margines równoważności dla różnicy w leczeniu wynosił 20%. Badanie wykazało równoważność rytuksymabu w stosunku do cyklofosfamidu w zakresie całkowitej remisji po 6 miesiącach.

**Tabela 10. Odsetek pacjentów, u których osiągnięto całkowitą remisję po 6 miesiącach (analiza ITT\*)**

Punkt końcowy	RTX (n=99)	CYC (n=98)	RTX vs CYC
Całkowita remisja po 6 miesiącach (częstość)	63,6%	53,1%	10,6% 95,1%** (-3,2%; 24,3%)***

\* Imputacja z użyciem najgorszej wartości.

\*\* Poziom ufności równy 95,1% odzwierciedla dodatkowy poziom alfa 0,001 uwzględniający analizę okresową skuteczności.

\*\*\* Wykazano równoważność, jako że dolna granica (-3,2%) była wyższa niż wstępnie określony margines równoważności (-20%).

**Tabela 11. Całkowita remisja po 6 miesiącach wg stanu choroby**

Stan choroby	RTX (n=48)	CYC (n=48)	RTX vs CYC CI (95%)
Nowo zdiagnozowani pacjenci	60,4%	64,6%	-4,2% (-23,6; 15,3)

W przypadku braku danych pacjentów, przyjęto najgorsze założenia.

W grupie otrzymującej rytuksymab u 48% pacjentów osiągnięto całkowitą remisję po 12 miesiącach, a u 39% pacjentów osiągnięto całkowitą remisję po 18 miesiącach. Spośród pacjentów leczonych cyklofosfamidem (a następnie azatiopryną w celu utrzymania całkowitej remisji) u 39% osiągnięto całkowitą remisję po 12 miesiącach, a u 33% osiągnięto całkowitą remisję po 18 miesiącach. Między miesiącem 12 a 18 zaobserwowano 8 nawrotów w grupie otrzymującej rytuksymab w porównaniu z 4 przypadkami w grupie leczonej cyklofosfamidem.

W przypadku osiągnięcia remisji w wyniku leczenia rytuksymabem, kontynuacja leczenia immunosupresyjnego może być rozważona w celu zapobiegania nawrotowi choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo leczenia rytuksymabem w leczeniu podtrzymującym nie zostały ustalone.

W badaniu u 23/99 (23%) pacjentów otrzymujących rytuksymab uzyskano wynik dodatni badania na obecność przeciwciał HACA przed upływem 18 miesięcy. U żadnego z 99 pacjentów otrzymujących rytuksymab nie uzyskano dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał HACA w momencie badania przesiewowego. Kliniczna istotność powstawania przeciwciał HACA u pacjentów leczonych rytuksymabem nie jest jasna.

### Badanie MAINRITSAN3

**Metodyka:** Badanie MAINRITSAN3 było wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym badaniem mającym na celu ocenę skuteczności przedłużonej terapii rytuksymabem w zapobieganiu nawrotom AAV u pacjentów z GPA lub MPA, u których uzyskano całkowitą remisję po zakończeniu 18 miesięcznego schematu leczenia podtrzymującego.

Do badania włączono 68 (70%) pacjentów z GPA i 29 (30%) pacjentów z MPA, u których uzyskano całkowitą remisję po pierwszej fazie terapii podtrzymującej, z czego 57 (59%) pacjentów miało nowo zdiagnozowaną chorobę. Aby zostać włączonym do badania, pacjenci musieli pomyślnie ukończyć badanie MAINRITSAN2 bez żadnych poważnych nawrotów i być w całkowitej remisji przed włączeniem i ponownym przydzieleniem do grupy w badaniu MAINRITSAN3.

Badaną interwencją był dożylny wlew rytuksymabu w dawce 500 mg (n=50, 52%) co 6 miesięcy przez 18 miesięcy (4 wlewy) lub placebo (n=47, 48%) (losowy przydział pacjentów do grup w stosunku 1:1). Pacjenci otrzymywali również premedykację w postaci dożylnego metyloprednizolonu (100 mg), dekschlorfeniraminy (5 mg) i acetaminofenu (1000 mg) przed wszystkimi infuzjami rytuksymabu i placebo. Większość pacjentów otrzymywało niską dawkę prednizonu podczas randomizacji, jednak był on stopniowo zmniejszany i przerwany lub utrzymany na poziomie 5 mg/d, według uznania badacza w każdym ośrodku.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie bez nawrotu choroby po 28 miesiącach. Nawrót choroby zdefiniowano jako pojawienie się nowych lub nawracających objawów lub pogorszenie choroby, przy czym wynik BVAS był większy niż 0.

**Wyniki:** Szacunkowe przeżycie bez nawrotu choroby w 28 miesiącu wynosiło 96% [CI 95% (91%; 100%)] i 74% [CI (63%; 88%)] odpowiednio w grupie rytuksymabu i placebo, co daje różnicę bezwzględną wynoszącą 22% [CI (9%; 36%)] przy współczynniku ryzyka 7,5 [CI (1,67; 33,7)] (p=0,008).

Szacunkowe przeżycie bez poważnego nawrotu choroby w 28 miesiącu w grupie rytuksymabu wynosiło 100% [CI (93%; 100%)] w porównaniu z placebo 87% [CI (78%; 97%)] (p=0,009).

Co najmniej 1 poważne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 12 pacjentów (24%) w grupie rytuksymabu (z 9 zakaźnymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u 6 pacjentów (12%)) w porównaniu z 14 pacjentami (30%) w grupie placebo (z 6 zakaźnymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi u 4 pacjentów (9%)). W żadnej z grup nie odnotowano zgonów.

Wnioski z badania stanowią, iż wydłużone leczenie z zastosowaniem wlewów rytuksymabu dwa razy do roku przez okres 18 miesięcy wiązało się z mniejszą częstością nawrotów AAV w porównaniu ze standardową terapią podtrzymującą.

### Badanie Terrier 2018

**Metodyka:** Celem badania było porównanie długoterminowej skuteczności schematów leczenia podtrzymującego remisję u pacjentów ze świeżo zdiagnozowanymi lub nawracającymi AAV. W badaniu MAINRITSAN porównano rytuksymab z azatiopryną w celu utrzymania remisji u pacjentów ze świeżo zdiagnozowaną lub nawracającą GPA, MPA lub zapaleniem naczyń związanym z ANCA ograniczonym do nerek. W badaniu Terrier 2018 przedstawiono 60 miesięczną prospektywną obserwację pacjentów z badania MAINRITSAN.

Pacjenci z nowo zdiagnozowaną lub nawracającą GPA, MPA lub AAV ograniczonymi do nerek w całkowitej remisji po skojarzonym podaniu glikokortykosteroidów i pulsacyjnego, dożylnego cyklofosfamidu zostali włączeni do badania w okresie od października 2008 r. do czerwca 2010 r. Pacjenci byli obserwowani co 3 miesiące przez 28 miesięcy. Następnie pacjenci obserwowani byli prospektywnie do 60 miesiąca, co 3–6 miesięcy w zależności od ich stanu klinicznego.

Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do otrzymywania leczenia podtrzymującego rytuksymabem lub azatiopryną i obserwowano przez 28 miesięcy. Po terapii indukcyjnej aż do remisji, pacjentów przydzielono losowo do otrzymywania rytuksymabu (500 mg w dniach 0 i 14 oraz w miesiącach 6, 12 i 18 po włączeniu) lub azatiopryny (dawka: 2 mg/kg/dzień przez 12 miesięcy; 1,5 mg/kg/dzień przez 6 miesięcy; następnie 1 mg/kg/dzień przez 4 miesiące). Stopniowe zmniejszanie dawki prednizonu i ewentualna decyzja o zaprzestaniu podawania prednizonu po 18 miesiącach zostały pozostawione do uznania badacza w każdym ośrodku.

Pierwszorzędownym punktem końcowym po 60 miesiącach był czas do pierwszego poważnego nawrotu, który definiowano jako nawrót choroby lub jej pogorszenie ze wskaźnikiem aktywności zapalenia naczyń

BVAS > 0 i zajęciem co najmniej jednego głównego narządu, wystąpieniem objawów zagrażających życiu lub wystąpieniem obu tych objawów jednocześnie.

**Wyniki:** W przypadku grup azatiopryny i rytuksymabu w 60 miesiącu główny wskaźnik przeżycia bez nawrotu choroby wynosił odpowiednio 49,4% [CI 95% (38,0%; 64,3%)] i 71,9% [CI 95% (61,2%; 84,6%)]. Wskaźniki przeżycia bez mniejszego i większego nawrotu choroby wynosił odpowiednio 37,2% [CI 95% (26,5%; 52,2%)] i 57,9% [CI 95% (46,4%; 72,2%)] ( $p=0,012$ ). Wskaźniki całkowitego przeżycia wynosił odpowiednio 93,0% [CI 95% (86,7%; 99,9%)] i 100% ( $p=0,045$ ), a skumulowane zużycie glikokortykosteroidów było porównywalne.

Czas bez objawów choroby skorygowany o jakość i analiza toksyczności wykazały, że pacjenci leczeni rytuksymabem uzyskali o 12,6 miesiąca więcej czasu bez nawrotu lub toksyczności niż ci pacjenci, którym podawano azatioprynę ( $p<0,001$ ). Pozytywny wynik przeciwciał antyproteinazy-3-ANCA i ramię z azatiopryną były niezależnie związane z wyższym ryzykiem nawrotu. Współczynniki ryzyka dodatknych przeciwciał ANCA w przewidywaniu nawrotu choroby wzrastały z czasem.

Przeżycie bez SAE było porównywalne w obu leczonych grupach. HR dla azatiopryny w porównaniu z rytuksymabem dla SAE wynosił 1,02 [CI 95% (0,63; 1,62)] ( $p=0,951$ ). Po 60 miesiącach całkowity wskaźnik przeżycia wyniósł 93,0% w grupie otrzymującej azatioprynę [CI 95% (86,7%; 99,9%)] i 100% w grupie otrzymującej rytuksymab ( $p = 0,045$ ).

U 16 (28%) pacjentów z grupy azatiopryny i 15 (26%) pacjentów z ramienia rytuksymabu rozwinęły się ciężkie zakażenia. Zakażenia dotyczyły głównie układu oddechowego (zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc), najczęściej u pacjentów otrzymujących rytuksymab, podczas gdy inne zakażenia występowały równomiernie w obu grupach. U 5 (9%) pacjentów z grupy azatiopryny i u 6 (11%) pacjentów z grupy rytuksymabu wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe, u 6 (10%) pacjentów występowały nowotwory (w tym u 4 pacjentów rak skóry inny niż czerniak), a u 2 (4%) pacjentów (mężczyźni w wieku 68 i 73 lat) rak prostaty.

**Wnioski autorów:** Odsetek utrzymującej się remisji u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami ANCA po leczeniu podtrzymującym opartym na rytuksymabie lub azatioprynie był wyższy w przypadku rytuksymabu przez ponad 60 miesięcy, przy lepszym przeżyciu całkowitym.

#### **Miloslavsky 2014**

**Metodyka:** Badanie (RAVE) było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem porównującym wskaźniki indukcji remisji u pacjentów leczonych RTX ( $n = 99$ ) i pacjentów leczonych cyklofosfamidem (CYC) z następowym podaniem azatiopryny (AZA) ( $n = 98$ ). Prednizon stopniowo odstawiano do momentu odstawienia po 5,5 miesiącach. Po osiągnięciu remisji pacjenci, u których wystąpił ciężki nawrót choroby między 6. a 18. miesiącem, kwalifikowali się do otrzymywania RTX (wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała we wlewie dożylnym raz w tygodniu przez 4 tygodnie - w sumie 4 wlewy) i prednizonu w ramach otwartej próby zgodnie z wcześniej określonym protokołem. Badacze byli zaślepieni co do pierwotnego przydziału do leczenia.

**Wyniki:** Dwudziestu sześciu pacjentów otrzymało leczenie RTX w związku z nawrotem choroby po początkowym osiągnięciu remisji w ramach pierwotnie przydzielonego leczenia. 15 pacjentów zostało początkowo zrandomizowanych do RTX, a 11 do CYC/AZA. Trzynastu (87%) pacjentów pierwotnie przydzielonych do RTX i 10 (91%) pierwotnie przydzielonych do CYC/AZA osiągnęło remisję ponownie w ramach otwartego stosowania RTX, co daje ogólny odsetek na poziomie 88%. Czas do osiągnięcia remisji wyniósł odpowiednio 56 dni (zakres: 27–181 dni) oraz 36 dni (zakres: 27–60 dni).

Całkowitą remisję osiągnęło 10 (67%) pacjentów w grupie pierwotnie przydzielonych do RTX oraz 9 (82%) pacjentów pierwotnie przydzielonych do CYC/AZA. Czas do osiągnięcia całkowitej remisji wyniósł odpowiednio 133 dni (zakres: 95–186 dni) oraz 130 dni (zakres: 112–182 dni).

Połowa pacjentów leczonych w fazie otwartej za pomocą RTX była w stanie całkowicie przerwać stosowanie prednizonu.

Łącznie odnotowano 156 działań niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymali terapię RTX z powodu ciężkiego nawrotu choroby (85 u 14 pacjentów otrzymujących drugi cykl terapii RTX i 71 u 9 pacjentów otrzymujących pierwszy cykl terapii RTX).

Pacjenci w tej kohorcie doświadczyli mniejszej liczby zdarzeń niepożądanych w porównaniu z całą populacją badania RAVE (odpowiednio 4,7 zdarzeń niepożądanych/pacjent-rok w porównaniu z 11,8 zdarzeń niepożądanych/pacjent-rok).



Wnioski autorów: Ponowne leczenie nawrotów AAV za pomocą RTX i glikokortykoidów wydaje się bezpieczną i skuteczną strategią, niezależnie od wcześniejszego leczenia.

### 7.3.2. Komentarz do analizy klinicznej

Wytyczne EULAR 2024 wskazują, iż w celu podtrzymania remisji GPA/MPA, po indukcji remisji RTX lub CYC, zaleca się leczenie RTX. Alternatywnie rozważyć należy zastosowanie AZA lub MTX. Należy podkreślić, iż w ramach powyższych zaleceń nie sprecyzowano stopnia ciężkości choroby. W przypadku podtrzymania remisji w nieciężkiej postaci GPA (z prawidłową czynnością nerek) zgodnie z wytycznymi BSR 2023 zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS i RTX lub MTX. Natomiast w przypadku podtrzymania remisji w nieciężkiej postaci GPA/MPA (ze zmienioną funkcją nerek, eGFR <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS i RTX lub AZA lub MMF. Schemat stosowania RTX w obu powyższych przypadkach jest tożsamy ze stosowaniem go w ramach indukcji aktywnej, ciężkiej postaci choroby. Ponadto zaleca się kontynuowanie stosowania tych samych DMARDs, które stosuje się w ramach indukcji remisji. Zgodnie z wytycznymi ACR 2021 zaleca się stosowanie RTX (zamiast MTX lub AZA), w celu podtrzymania remisji warunkowo wyłącznie u pacjentów z ciężką postacią GPA/MPA (po osiągnięciu remisji po leczeniu CYC lub RTX).

Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania pierwotne i wtórne nie spełniały w całości kryteriów włączenia do analizy. Główne ograniczenie stanowiło brak przedstawienia wyników w podgrupach tj. dla pacjentów z postacią choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka.

### 7.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### 7.3.3.1. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla rytuksymabu wg ChPL MabThera

Aktualna ChPL MabThera (rytuksymab) podsumowuje ogólny profil bezpieczeństwa na podstawie danych od pacjentów przyjmujących lek w monoterapii, albo w skojarzeniu z chemioterapią.

Wśród najczęściej obserwowanych działań niepożądanych były reakcje związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), powikłania infekcyjne, zdarzenia sercowo-naczyniowe. Odnotowano również inne ciężkie działania niepożądane takie jak reaktywację zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową (PML).

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu MabThera w leczeniu chłoniaków nieziarniczych i przewlekłej białaczki limfocytowej został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach porejestacyjnych typu PMS (ang. post-marketing surveillance). U tych pacjentów w leczeniu stosowano produkt MabThera albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią.

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) u pacjentów otrzymujących produkt MabThera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1% po 8 dawkach produktu MabThera. Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL oraz u 30-50% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych ciężkich działań niepożądanych zalicza się:

- działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza);
- infekcje;
- zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Do innych odnotowanych ciężkich działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową (PML).

Doświadczenie dotyczące ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)*Indukcja remisji u pacjentów dorosłych (Badanie GPA/MPA 1)*

W Badaniu GPA/MPA 1, 99 dorosłych pacjentów poddano terapii produktem MabThera (375 mg/m<sup>2</sup> raz w tygodniu przez 4 tygodnie) i glikokortykosteroidami w celu indukcji remisji GPA i MPA.

*Leczenie podtrzymujące u pacjentów dorosłych (Badanie GPA/MPA 2)*

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania był spójny z dobrze ustalonym profilem bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera w zatwierdzonych wskazaniach autoimmunologicznych, obejmujących GPA i MPA. Ogółem u 4% pacjentów z grupy otrzymującej produkt MabThera wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia. Większość zdarzeń niepożądanych występujących w grupie leczonej produktem MabThera miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. U żadnego pacjenta z grupy otrzymującej produkt MabThera nie wystąpiły zdarzenia niepożądane zakończone zgonem. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami uznanymi za działania niepożądane (ADR) były reakcje związane z wlewem i zakażenia.

*Długoterminowa obserwacja (Badanie GPA/MPA 3)*

W długoterminowym badaniu obserwacyjnym dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, 97 pacjentów z GPA i MPA otrzymało leczenie produktem MabThera (średnio 8 infuzji [zakres: 1-28]) przez okres do 4 lat, zgodnie ze standardową praktyką przyjętą przez lekarza prowadzącego i według uznania lekarza. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania był spójny z dobrze ustalonym profilem bezpieczeństwa stosowania produktu MabThera w RZS i GPA i MPA, nie zgłoszono nowych działań nieporządných.

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

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. rytuksymab jest refundowany w leczeniu pacjentów z GPA i MPA w ramach PL B.75. „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)”. Zgodnie z danymi NFZ w 2023 roku w programie lekowym B.75. było leczonych 190 pacjentów (finansowanie RTX było związane z kosztem 1 608 243,69 PLN; całkowity koszt programu to: 2 717 043,25 PLN).

### 8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Z uwagi na ograniczenia czasowe analizę ograniczono do oszacowania kosztów terapii rytuksymabem. Liczebność populacji oparto na opinii prof. dr hab. n. med. Brygidy Kwiatkowskiej, Konsultant Krajowej w dz. reumatologii, przy czym jako scenariusz prawdopodobny przyjęto średnią z podanych granic przedziału liczebności. Oszacowania przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Uwzględniono koszty substancji czynnych, diagnostyki, kwalifikacji i weryfikacji skuteczności w ramach programu lekowego, koszty podania jako hospitalizacji do wykonania programu (wyłącznie w przypadku pierwszego podania rytuksymabu w indukcji, wiążącego się z dożylnym podaniem metyloprednizolonu przez 1-3 dni) lub hospitalizacji jednodniowej. Ponadto uwzględniono koszty prednizonu w maksymalnej dawce 80 mg dziennie przez 90 dni (wartość przyjęta arbitralnie) w przypadku indukcji remisji oraz koszty profilaktyki przeciwko pneumocystozie (2 tabletki sulfametoksazol + trimetoprim 800+160 mg dziennie).

Dawkowanie rytuksymabu 375 mg/m<sup>2</sup> w indukcji remisji, cztery wlewy, natomiast w fazie podtrzymującej trzy wlewy rocznie po 500 mg (pacjenci w fazie podtrzymującej otrzymują dwa wlewy w odstępie dwóch tygodni, następnie co 6 miesięcy). Przyjęto, że powierzchnia ciała pacjentów wynosi 1,7 m<sup>2</sup>. Dawkowanie leków na podstawie ChPL MabThera oraz Bactrim. Wszystkie wartości kosztów przyjęto na podstawie danych NFZ.

**Tabela 12. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej na podstawie opinii prof. Brygidy Kwiatkowskiej, KK w dz. reumatologii**

Wskazanie	Leczenia	MIN	BC	MAX
Pacjenci z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, u których rytuksymab będzie stosowany <b>w indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji postaci choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać</b> po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym (II lub kolejna linia leczenia)	indukcja	200	250	300
	podtrzymanie	100	150	200
<b>SUMA</b>		300	400	500



Tabela 13. Oszacowanie rocznych kosztów stosowania rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu [PLN]

Koszty całkowite			
Parametr	MIN	BC	MAX
indukcja	3 378 172	4 222 715	5 067 259
podtrzymanie	993 794	1 490 690	1 987 587
<b>SUMA</b>	<b>4 371 966</b>	<b>5 713 406</b>	<b>7 054 846</b>
Koszty rytuksymabu			
Parametr	MIN	BC	MAX
indukcja	1 957 161	2 446 452	2 935 742
podtrzymanie	575 636	863 453	1 151 271
<b>SUMA</b>	<b>2 532 797</b>	<b>3 309 905</b>	<b>4 087 013</b>

Roczne koszty terapii rytuksymabem we wnioskowanym wskazaniu wyniosą 5,71 mln PLN [min 4,37; max 7,05], przy czym koszt samego rytuksymabu wyniosą 3,31 mln PLN [min 2,53; max 4,09].

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.) oraz w związku z art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm., pismem znak PLR2.4506.9.2024.DG (data wpływu do AOTMiT: 04.07.2024 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania opinii oceniającej zasadność zastosowania:

- rytuksymab (RTX)

we wskazaniu pozarejestrycyjnym:

- „Leczenie pacjentów z ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) w indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji postaci choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby/ lekiem immunosupresyjnym (II lub kolejna linia leczenia).”;

w ramach programu lekowego B.75. „Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)”.

Zasadność kliniczna proponowanych zmian została w niniejszym raporcie oceniona w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, opinie ekspertów klinicznych oraz przeprowadzony przegląd systematyczny. Analizę wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców została oparta o opinie ekspertów klinicznych i dane NFZ.

### Problem zdrowotny

Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (ang. Granulomatosis with polyangiitis – GPA) zwana niegdyś ziarniniakowością Wegenera to forma martwiczego zapalenia naczyń krwionośnych. Jest to choroba rzadka charakteryzująca się stanem zapalnym naczyń krwionośnych, który może ograniczać przepływ krwi i uszkadzać narządy i tkanki

GPA należy do grupy chorób autoimmunologicznych zwanych zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA). ANCA odnosi się do białka krwi (przeciwciała), które atakuje własne komórki i tkanki organizmu. Osoby z tym typem zapalenia naczyń często mają pozytywny wynik testu na obecność ANCA, chociaż sam test nie jest rozstrzygający.

GPA jest najczęstszym rodzajem zapaleń naczyń krwionośnych związanych z przeciwciałami ANCA. Szacuje się, że roczna zapadalność na GPA na całym świecie wynosi 10-20 przypadków na milion. Szczyt zachorowalności przypada na wiek od 64 do 75 lat, a ostatnie badania nie wykazały przewagi płci.

### Alternatywne technologie medyczne

W opinii eksperta klinicznego [Konsultant Krajowy w dz. reumatologii – prof. Brygida Kwiatkowska] obecnie u pacjentów z GPA lub MPA (II lub kolejna linia leczenia, postać choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka postać) stosowane są: metotreksat, mykofenolan mofetylu i azatiopryna. W odnalezionych wytycznych klinicznych wskazano ww. technologie lekowe, dodatkowo wymieniono GKS i cyklofosfamid.

### Rekomendacje kliniczne

W wytycznych EULAR 2024 w celu indukcji remisji choroby GPA/MPA niezagrażającej narządom lub życiu zaleca się stosowanie skojarzenia GKS i RTX. Zalecenie to stanowi aktualizację do wytycznych z 2016 r., polegającą na włączeniu RTX do powyższego schematu leczenia. Pomimo braku dowodów naukowych (badań RCT) porównujących stosowanie RTX w skojarzeniu u pacjentów z AAV niezagrażającym narządom lub życiu, wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z pozostałych badań z zastosowaniem RTX w terapii indukcyjnej nie były gorsze i obejmowały powyższą subpopulację pacjentów. Za alternatywę dla RTX zgodnie z treścią wytycznych EULAR 2024 można uznać zastosowanie MTX lub MMF. W przypadku indukcji remisji w aktywnej, nieciężkiej postaci GPA (z prawidłową czynnością nerek) zgodnie z wytycznymi BSR 2023 zaleca się stosowanie GKS w skojarzeniu z RTX lub MTX. Natomiast w przypadku indukcji remisji w aktywnej, nieciężkiej postaci GPA/MPA (ze zmienioną funkcją nerek, eGFR <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zaleca się stosowanie GKS w skojarzeniu z RTX lub AZA lub MMF. Schemat stosowania RTX w obu powyższych przypadkach jest

tożsamy ze stosowaniem go w ramach indukcji remisji w ciężkiej postaci choroby. Wytyczne ACR 2021 u pacjentów z aktywnym, nieciężkim GPA w ramach indukcji remisji warunkowo zalecają rozpoczęcie leczenia MTX zamiast CYC lub RTX.

Wytyczne EULAR 2024 wskazują, iż w celu podtrzymania remisji GPA/MPA, po indukcji remisji RTX lub CYC, zaleca się leczenie RTX. Alternatywnie rozważyć należy zastosowanie AZA lub MTX. Należy podkreślić, iż w ramach powyższych zaleceń nie sprecyzowano stopnia ciężkości choroby. W przypadku podtrzymania remisji w nieciężkiej postaci GPA (z prawidłową czynnością nerek) zgodnie z wytycznymi BSR 2023 zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS i RTX lub MTX. Natomiast w przypadku podtrzymania remisji w nieciężkiej postaci GPA/MPA (ze zmienioną funkcją nerek, eGFR <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS i RTX lub AZA lub MMF. Schemat stosowania RTX w obu powyższych przypadkach jest tożsamy ze stosowaniem go w ramach indukcji aktywnej, ciężkiej postaci choroby. Ponadto zaleca się kontynuowanie stosowania tych samych DMARDs, które stosuje się w ramach indukcji remisji. Zgodnie z wytycznymi ACR 2021 zaleca się stosowanie RTX (zamiast MTX lub AZA), w celu podtrzymania remisji warunkowo wyłącznie u pacjentów z ciężką postacią GPA/MPA (po osiągnięciu remisji po leczeniu CYC lub RTX).

Ponadto wytyczne EULAR 2024 wskazują, iż u pacjentów z AAV otrzymujących RTX zalecany jest pomiar surowicy stężenia immunoglobulin przed każdym cyklem leczenia RTX, w celu wykrycia wtórnego niedoboru odporności oraz stosowanie trimetoprymu z sulfametoksazolem w profilaktyce zapalenia płuc wywołanego przez grzyba *Pneumocystis jirovecii* i innych infekcji.

#### Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Wytyczne EULAR 2024 wskazują, iż w celu podtrzymania remisji GPA/MPA, po indukcji remisji RTX lub CYC, zaleca się leczenie RTX. Alternatywnie rozważyć należy zastosowanie AZA lub MTX. Należy podkreślić, iż w ramach powyższych zaleceń nie sprecyzowano stopnia ciężkości choroby. W przypadku podtrzymania remisji w nieciężkiej postaci GPA (z prawidłową czynnością nerek) zgodnie z wytycznymi BSR 2023 zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS i RTX lub MTX. Natomiast w przypadku podtrzymania remisji w nieciężkiej postaci GPA/MPA (ze zmienioną funkcją nerek, eGFR <50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS i RTX lub AZA lub MMF. Schemat stosowania RTX w obu powyższych przypadkach jest tożsamy ze stosowaniem go w ramach indukcji aktywnej, ciężkiej postaci choroby. Ponadto zaleca się kontynuowanie stosowania tych samych DMARDs, które stosuje się w ramach indukcji remisji. Zgodnie z wytycznymi ACR 2021 zaleca się stosowanie RTX (zamiast MTX lub AZA), w celu podtrzymania remisji warunkowo wyłącznie u pacjentów z ciężką postacią GPA/MPA (po osiągnięciu remisji po leczeniu CYC lub RTX).

Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania pierwotne i wtórne nie spełniały w całości kryteriów włączenia do analizy. Główne ograniczenie stanowiło brak przedstawienia wyników w podrupach tj. dla pacjentów z postacią choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka.

#### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. rytuksymab jest refundowany w leczeniu pacjentów z GPA i MPA w ramach PL B.75. „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)”. Zgodnie z danymi NFZ w 2023 roku w programie lekowym B.75. było leczonych 190 pacjentów (finansowanie RTX było związane z kosztem 1 608 243,69 PLN; całkowity koszt programu to: 2 717 043,25 PLN).

Roczne koszty terapii rytuksymabem we wnioskowanym wskazaniu wyniosą 5,71 mln PLN [min 4,37; max 7,05], przy czym koszt samego rytuksymabu wyniosą 3,31 mln PLN [min 2,53; max 4,09].

## 10. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Badanie MAINRITSAN** Guillevin, L.; Pagnoux, C.; Karras, A.; Khouatra, C.; Aumaître, O.; Cohen, P.; Maurier, F.; Decaux, O.; Ninet, J.; Gobert, P.; et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371, 1771–1780.
- Badanie MAINRITSAN3** Charles, P.; Perrodeau, É.; Samson, M.; Bonnotte, B.; Néel, A.; Agard, C.; Huart, A.; Karras, A.; Lifermann, F.; Godmer, P.; et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 2020, 173, 179–187.
- Bellos 2022** Bellos I, Boletis I, Lionaki S. A Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Maintenance Therapies for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Small-Vessel Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2022 Mar 2;7(5):1074-1083. doi: 10.1016/j.ekir.2022.02.020. PMID: 35570996; PMCID: PMC9091778.
- Benard 2021** Bénard V, Farhat C, Zarandi-Nowroozi M, Durand M, Charles P, Puéchal X, Guillevin L, Pagnoux C, Makhzoom JP. Comparison of Two Rituximab Induction Regimens for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *ACR Open Rheumatol.* 2021 Jul;3(7):484-494. doi: 10.1002/acr2.11274. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34114739; PMCID: PMC8280814.
- Badanie RAVE** Stone, J.H.; Merkel, P.A.; Spiera, R.; Seo, P.; Langford, C.A.; Hoffman, G.S.; Kallenberg, C.G.; St Clair, E.W.; Turkiewicz, A.; Tchao, N.K.; et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2010, 363, 221–232.
- Habibi 2022** Habibi MA, Alesaeidi S, Zahedi M, Hakimi Rahmani S, Piri SM, Tavakolpour S. The Efficacy and Safety of Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis: A Systematic Review. *Biology (Basel).* 2022 Dec 6;11(12):1767. doi: 10.3390/biology11121767. PMID: 36552276; PMCID: PMC9774915.
- Miloslavsky 2014** Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Tchao NK, Viviano L, Ding L, Iklé D, Villarreal M, Jepson B, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh K, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Stone JH; Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group. Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov;66(11):3151-9. doi: 10.1002/art.38788. PMID: 25047592; PMCID: PMC4229846.
- Schirmer 2023 EULAR 2023** Schirmer JH, Sanchez-Alamo B, Hellmich B, Jayne D, Monti S, Luqmani RA, Tomasson G. Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): part 1-treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *RMD Open.* 2023 Jul;9(3):e003082. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003082. PMID: 37479496; PMCID: PMC10364171.
- Springer 2021** Springer JM, Kalot MA, Husainat NM, Byram KW, Dua AB, James KE, Chang Lin Y, Turgunbaev M, Villa-Forte A, Abril A, Langford C, Maz M, Chung SA, Mustafa RA. Granulomatosis With Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR Open Rheumatol.* 2021 Mar;3(3):196-205. doi: 10.1002/acr2.11230. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33590973; PMCID: PMC7966881.
- Terrier 2018** Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated Vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1150–6.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACR 2021** Chung SA, Langford CA, Maz M, et al., 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Arthritis Care & Research* Vol. 73, No. 8, August 2021, pp 1088–1105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34235894/> [dostęp: 26.07.2024 r.]
- BSR 2023** Chevet B, Cornec D, Casal Moura M, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Warrington KJ, Specks U, Berti A. Diagnosing and treating ANCA-associated vasculitis: an updated review for clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2023 May 2;62(5):1787-1803. doi: 10.1093/rheumatology/keac623. PMID: 36315063.
- EULAR 2024** Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jan 2;83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764. PMID: 36927642. <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/83/1/30.full.pdf> [dostęp: 26.07.2024 r.]

### Pozostałe publikacje

- ChPL MabThera** Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera: Ostatnia aktualizacja 29.11.2023 r. [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 26.07.2024 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 22.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Granulomatosis with Polyangiitis"[Mesh]	8 091
2	Granulomatosis with Polyangiitis[All Fields]	10 312
3	Granulomatosis with Polyangiitides[All Fields]	10 312
4	Polyangiitides, Granulomatosis with[All Fields]	10 312
5	Polyangiitis, Granulomatosis with[All Fields]	10 312
6	with Polyangiitides, Granulomatosis[All Fields]	10 312
7	with Polyangiitis, Granulomatosis[All Fields]	10 312
8	Granulomatosis, Wegener's[All Fields]	11 201
9	Wegener's Granulomatosis[All Fields]	11 201
10	Wegener Granulomatosis[All Fields]	11 377
11	Granulomatosis, Wegener[All Fields]	11 377
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	11 377
13	"Microscopic Polyangiitis"[Mesh]	822
14	Microscopic Polyangiitis[All Fields]	2 564
15	Microscopic Polyangiitides[All Fields]	2 564
16	Polyangiitides, Microscopic[All Fields]	2 564
17	Polyangiitis, Microscopic[All Fields]	2 564
18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	2 564
19	"Rituximab"[Mesh]	19 642
20	Rituximab[All Fields]	32 867
21	Mabthera[All Fields]	32 880
22	Rituxan[All Fields]	32 916
23	#19 OR #20 OR #21 OR #22	32 929
24	#12 AND #18 AND #23	268
25	"Clinical Trial"[Publication Type:noexp] OR "clinical trial, phase i"[Publication Type] OR "clinical trial, phase ii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iii"[Publication Type] OR "clinical trial, phase iv"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase i as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase ii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iii as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "clinical trials, phase iv as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "early termination of clinical trials"[MeSH Terms:noexp] OR "multicenter studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Double-Blind Method"[MeSH Terms] OR (("randomised"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract]) AND ("trial"[Title/Abstract] OR "trials"[Title/Abstract])) OR (("single"[Title/Abstract] OR "double"[Title/Abstract] OR "doubled"[Title/Abstract] OR "triple"[Title/Abstract] OR "tripled"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract] OR "treble"[Title/Abstract]) AND ("blind*"[Title/Abstract] OR "mask*"[Title/Abstract])) OR ("4 arm"[Title/Abstract] OR "four arm"[Title/Abstract])	1 789 932
26	("systematic*"[Title/Abstract] AND ("bibliographic*"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract] OR "review"[Title/Abstract] OR "reviewed"[Title/Abstract] OR "reviews"[Title/Abstract])) OR ("comprehensive*"[Title/Abstract] AND ("bibliographic*"[Title/Abstract] OR "literature"[Title/Abstract])) OR "cochrane database syst rev"[Journal] OR "evidence report technology assessment summary"[Journal] OR "Evidence report/technology assessment"[Journal] OR "integrative literature review"[Title/Abstract] OR	955 298

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	"integrative research review"[Title/Abstract] OR "integrative review"[Title/Abstract] OR "research synthesis"[Title/Abstract] OR "research integration"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "medline"[Title/Abstract] OR "psycitit"[Title/Abstract] OR ("psycinfo"[Title/Abstract] NOT "psycinfo database"[Title/Abstract]) OR "pubmed"[Title/Abstract] OR "scopus"[Title/Abstract] OR "web of science"[Title/Abstract] OR "data synthesis"[Title/Abstract] OR "meta analys*"[Title/Abstract] OR "meta analiz*"[Title/Abstract] OR "meta analyt*"[Title/Abstract] OR "metaanalys*"[Title/Abstract] OR "metaanaliz*"[Title/Abstract] OR "metaanalyt*"[Title/Abstract] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("review"[Title/Abstract] AND ("rationale"[Title/Abstract] OR "evidence"[Title/Abstract]) AND "review"[Publication Type])	
27	#24 AND #25	87
28	#24 AND #26	33
29	#27 OR #28	107

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 22.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp Granulomatosis with Polyangiitis/	15 781
2	Granulomatosis with Polyangiitis.ab,kw,ti.	6 937
3	Granulomatosis with Polyangiitides.ab,kw,ti.	1
4	Polyangiitides, Granulomatosis with.ab,kw,ti.	0
5	Polyangiitis, Granulomatosis with.ab,kw,ti.	40
6	with Polyangiitides, Granulomatosis.ab,kw,ti.	0
7	with Polyangiitis, Granulomatosis.ab,kw,ti.	9
8	Granulomatosis, Wegener's.ab,kw,ti.	15
9	Wegener's Granulomatosis.ab,kw,ti.	6 713
10	Wegener Granulomatosis.ab,kw,ti.	1 018
11	Granulomatosis, Wegener.ab,kw,ti.	10
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	19 062
13	exp Microscopic Polyangiitis/	4 486
14	Microscopic Polyangiitis.ab,kw,ti.	3 987
15	Microscopic Polyangiitides.ab,kw,ti.	1
16	Polyangiitides, Microscopic.ab,kw,ti.	0
17	Polyangiitis, Microscopic.ab,kw,ti.	95
18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	5 408
19	#12 OR #18	20 981
20	exp Rituximab/	117 010
21	Rituximab.ab,kw,ti.	66 896
22	Mabthera.ab,kw,ti.	453
23	Rituxan.ab,kw,ti.	753
24	#20 OR #21 OR #22 OR #23	121 162
25	#19 AND #24	3 652
26	("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or "multicenter study" or "randomized controlled trial").pt. or double-blind method/ or clinical trials as topic/ or clinical trials, phase i as topic/ or clinical trials, phase ii as topic/ or clinical trials, phase iii as topic/ or clinical trials, phase iv as topic/ or controlled clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or early termination of clinical trials as topic/ or multicenter studies as topic/ or ((randomi?ed adj7	1 757 638



Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	trial*) or (controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl* or tripl* or treb*) and (blind* or mask*))).ti,ab,kw. or ("4 arm" or "four arm").ti,ab,kw.	
27	((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or "research synthesis" or ((information or data) adj3 synthesis or (data adj2 extract*))).ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not "psycinfo database") or pubmed or scopus or "sociological abstracts" or "web of science").ab. or ("cochrane database of systematic reviews" or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis.pt.	984 039
28	#25 AND #26	534
29	#25 AND #27	187
30	#28 OR #29	645

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 22.07.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Granulomatosis with Polyangiitis] explode all trees	117
2	Granulomatosis with Polyangiitis	358
3	Granulomatosis with Polyangiitides	0
4	Polyangiitides, Granulomatosis with	0
5	Polyangiitis, Granulomatosis with	358
6	with Polyangiitides, Granulomatosis	0
7	with Polyangiitis, Granulomatosis	358
8	Granulomatosis, Wegener's	290
9	Wegener's Granulomatosis	290
10	Wegener Granulomatosis	290
11	Granulomatosis, Wegener	290
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	449
13	MeSH descriptor: [Microscopic Polyangiitis] explode all trees	52
14	Microscopic Polyangiitis	236
15	Microscopic Polyangiitides	0
16	Polyangiitides, Microscopic	0
17	Polyangiitis, Microscopic	236
18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	236
19	#12 OR #18	480
20	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	1 998
21	Rituximab	6 290
22	Mabthera	430
23	Rituxan	136
24	#20 OR #21 OR #22 OR #23	6 313
25	#19 AND #24	173

## 11.2. Projekt programu lekowego B.75.

Tabela 17. Projekt programu lekowego B.75. „LECZENIE PACJENTÓW Z UKŁADOWYMI ZAPALENIAMI NACZYŃ (ICD-10: M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8)”

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>I. LECZENIE PACJENTÓW Z ZIARNINIAKOWATOŚCIĄ Z ZAPALENIEM NACZYŃ (GPA) LUB MIKROSKOPOWYM ZAPALENIEM NACZYŃ (MPA)</b>		
<p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (dalej jako Zespół Koordynacyjny).</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>W programie finansuje się leczenie:</p> <p>rytuksymabem - pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA).</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i więcej;</li> <li>rozpoznanie ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) na podstawie aktualnie obowiązujących kryteriów;</li> <li>wysoka aktywność choroby definiowana jako (przy pierwszym podaniu rytuksymabu): <ol style="list-style-type: none"> <li><b>3.1)</b> co najmniej 3 punkty w skali BVAS/WG, w tym występowanie co najmniej 1 objawu dużej aktywnej choroby oraz obecność przeciwciał ANCA (c-ANCA lub p-ANCA) w surowicy;</li> </ol> </li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>Dawkowanie leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Dawkowanie w postaciach GPA i MPA o mniejszym nasileniu niż ciężka postać analogiczne jak w postaci ciężkiej.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG;</li> <li>oznaczenie przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA);</li> <li>morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>oznaczenie płytek krwi (PLT);</li> <li>oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);</li> <li>oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</li> <li>oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>oznaczenie wskaźnika eGFR;</li> <li>badanie ogólne moczu;</li> <li>oznaczenie dobowej proteinurii (jeśli wskazane);</li> <li>oznaczenie przeciwciał anty-HCV;</li> </ol>

<p>lub</p> <p><b>3.2)</b> co najmniej 3 punkty w skali BVAS/WG, obecność przeciwciał ANCA (c-ANCA lub p-ANCA) w surowicy, ciężki stan ogólny chorego w ocenie lekarza oraz konieczność długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów (min. 6 miesięcy) w dawce 10 mg lub wyższej na dobę w przeliczeniu na prednizon, która niesie ze sobą duże ryzyko działań niepożądanych.</p> <p>4) w zależności od postaci choroby spełnienie wymagania dotyczącego wcześniej zastosowanej terapii:</p> <p>4.1) <b>w indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji ciężkiej postaci choroby</b> jako lek równoważny z syntetycznymi lekami immunosupresyjnymi/ immunomodulacyjnymi (I lub kolejna linia leczenia);</p> <p>4.2) <b>w indukcji remisji lub podtrzymaniu remisji postaci choroby o mniejszym nasileniu niż ciężka</b> postać po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby/ lekiem immunosupresyjnym (II lub kolejna linia leczenia).</p> <p>5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego;</p> <p>7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>8) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy <b>byli leczeni rytuksymabem w ramach innego sposobu finansowania terapii</b>, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Pacjent, który osiągnął adekwatną odpowiedź na leczenie rytuksymabem i lekarz prowadzący podjął <b>decyzję o zakończeniu</b></p>		<p>14) oznaczenie przeciwciał anti-HBc total;</p> <p>15) oznaczenie antygenu HBs;</p> <p>16) oznaczenie przeciwciał anti-HIV;</p> <p>17) oznaczenie stężenia immunoglobuliny G (IgG);</p> <p>18) oznaczenie stężenia immunoglobuliny M (IgM);</p> <p>19) oznaczenie stężenia immunoglobuliny A (IgA);</p> <p>20) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>21) badanie RTG lub TK klatki piersiowej (wynik do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>22) wykonanie testu Quantiferon w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy.</p> <p><b>2. Badania przy wznowieniu leczenia w programie</b></p> <p>1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);</p> <p>4) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>7) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>8) oznaczenie wskaźnika eGFR;</p> <p>9) badanie ogólne moczu;</p> <p>10) oznaczenie dobowej proteinurii (jeśli dotyczy);</p> <p>11) oznaczenie stężenia immunoglobuliny G (IgG);</p> <p>12) oznaczenie stężenia immunoglobuliny M (IgM);</p> <p>13) oznaczenie stężenia immunoglobuliny A (IgA);</p>
--	--	---

<p><b>lub wstrzymaniu leczenia, w przypadku nawrotu aktywnej postaci choroby lub w celu podtrzymania remisji</b>, może mieć wznowione leczenie bez wstępnej kwalifikacji po uprzednim zgłoszeniu w SMPT.</p> <p>W sytuacji, gdy stan kliniczny pacjenta jest rozbieżny z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności terapii, jednak możliwe jest jego zabezpieczenie Zespół Koordynacyjny może podjąć decyzję o włączeniu pacjenta do programu w celu zapobiegania utracie życia lub powstania ciężkiego uszczerbku na zdrowiu, stosując jednocześnie dodatkowe środki bezpieczeństwa zaordynowane przez lekarza prowadzącego, zgodnie z przyjętą praktyką lekarską lub wytycznymi klinicznymi.</p> <p>Do leczenia rytuksymabem można zakwalifikować również pacjentów z innymi niż wymienione postaciami ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń, niezależnie od wartości BVAS/WG i poziomu przeciwciał ANCA, które z uwagi na ciężki przebieg choroby grożą znacznym pogorszeniem stanu zdrowia - po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 4. Decyzja o wyłączeniu pacjenta wraz z podaniem przyczyny wyłączenia jest odnotowywana w SMPT.</p> <p>Lekarz może podjąć decyzję o wstrzymaniu leczenia w programie w przypadku uzyskania trwałej remisji choroby, która w opinii lekarza może być bezpiecznie kontrolowana z zastosowaniem standardowej terapii.</p> <p><b>3. Kryteria oceny skuteczności leczenia</b></p> <p>W celu potwierdzenia skuteczności leczenia pacjent musi uzyskać adekwatną odpowiedź na leczenie definiowaną jako:</p> <p>1) w leczeniu indukcyjnym – uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby definiowanej jako występowanie &lt; 3 małych objawów aktywnej choroby ze skali BVAS/WG, odpowiadających na umiarkowane zwiększenie dawki glikokortykosteroidów i niewymagających innej modyfikacji</p>		<p>14) oznaczenie przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA);</p> <p>15) oznaczenie przeciwciał anty-HCV;</p> <p>16) oznaczenie antygenu HBs;</p> <p>17) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>18) badanie RTG lub TK klatki piersiowej (wynik do 6 miesięcy przed podaniem leku).</p> <p><b>Obbligatoryjnie należy wykonać badania pkt. 1-13. Pozostałe badania do decyzji lekarza prowadzącego</b></p> <p><b>3. Monitorowanie terapii rytuksymabem</b></p> <p>1) badanie ogólne moczu;</p> <p>2) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowa (AST);</p> <p>5) oznaczenie wskaźnika eGFR;</p> <p>6) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>7) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG;</p> <p>8) oznaczenie dobowej proteinurii (jeśli wskazane);</p> <p>9) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);</p> <p>10) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>11) oznaczenie przeciwciał przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i/lub p-ANCA);</p> <p>12) oznaczenie stężenia immunoglobuliny G (IgG);</p>
--	--	---

<p>leczenia stwierdzony podczas wizyty monitorującej skuteczność leku po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego;</p> <p>2) w leczeniu podtrzymującym – utrzymanie niskiej aktywności choroby zgodnie z definicją w pkt. 1) stwierdzanej podczas wizyt monitorujących skuteczność leku co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia do zakończenia leczenia podtrzymującego rytuksymabem. Pacjent, u którego w trakcie leczenia podtrzymującego rytuksymabem dochodzi do utraty niskiej aktywności choroby, zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego, może otrzymać kolejny cykl leczenia indukcyjnego rytuksymabem.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) uzyskanie trwałej remisji choroby, która w opinii lekarza prowadzącego umożliwia zakończenie podawania leku w ramach programu;</li> <li>2) niespełnienie kryteriów oceny skuteczności o których mowa w pkt 3 <i>Kryteria oceny skuteczności leczenia</i>;</li> <li>3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>4) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza;</li> <li>5) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;</li> <li>6) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.</li> </ol>		<ol style="list-style-type: none"> <li>13) oznaczenie stężenia immunoglobuliny M (IgM);</li> <li>14) oznaczenie stężenia immunoglobuliny A (IgA) (do decyzji lekarza);</li> <li>15) elektrokardiografia (EKG);</li> <li>16) badanie RTG klatki piersiowej lub TK klatki piersiowej (do decyzji lekarza).</li> </ol> <p>Badania wykonuje się po 3 miesiącach (+/- 1 miesiąc) dniach od rozpoczęcia <b>terapii indukcyjnej</b> (wybór badań do decyzji lekarza prowadzącego).</p> <p>Po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia <b>terapii indukcyjnej</b>, należy wykonać pełen panel badań monitorujących (badania pkt 1-16, z możliwością wyłączenia pkt 8, 14, 16).</p> <p>Następnie badania wykonuje się co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia <b>leczenia podtrzymującego</b> (obligatoryjne badanie pkt 7, pozostałe do decyzji lekarza prowadzącego).</p> <p>Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźnika</li> </ol>
--	--	--

		<p>skuteczności leczenia zawartego w punkcie 3 <i>Kryteria oceny skuteczności leczenia</i>;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej), zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
<b>II. LECZENIE PACJENTÓW Z OLBRZYMIOKOMÓRKOWYM ZAPALENIEM TĘTNIC (GCA)</b>		
<p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (dalej jako Zespół Koordynacyjny).</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii.</p> <p>W programie finansuje się leczenie:</p> <p>Tocilizumabem – pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA).</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie GCA ustalone na podstawie aktualnie obowiązujących kryteriów;</li> <li>2) brak remisji lub utrata remisji uzyskanej po zastosowaniu standardowej terapii, w tym z użyciem glikokortykosteroidów lub występowanie istotnych działań niepożądanych bądź przeciwwskazań do stosowania standardowej terapii w zalecanych dawkach;</li> <li>3) aktywna postać choroby definiowana jako występowanie co najmniej jednego z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> <li>3.1) klinicznych objawów GCA z lub bez podwyższonych wartości parametrów zapalnych: OB <math>\geq</math> 30mm/h i/lub CRP <math>\geq</math> 1 mg/dl (10 mg/l) lub</li> </ol> </li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>Dawkowanie tocilizumabu w postaci dożylniej w leczeniu GCA:</p> <p>Tocilizumab w postaci dożylniej należy podawać we wlewie dożylnym co 4 tygodnie w dawce 8 mg/kg masy ciała.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC);</li> <li>2) oznaczenie płytek krwi (PLT);</li> <li>3) oznaczenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów;</li> <li>4) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);</li> <li>5) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</li> <li>8) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>9) oznaczenie wskaźnika eGFR;</li> <li>10) badanie ogólne moczu;</li> <li>11) oznaczenie dobowej proteinurii (jeśli wskazane);</li> <li>12) oznaczenie przeciwciał anti-HCV;</li> <li>13) oznaczenie przeciwciał anti-HBc total;</li> <li>14) oznaczenie antygeny HBs;</li> <li>15) oznaczenie przeciwciał anti-HIV;</li> </ol>



<p>3.2) cechy aktywnego zapalenia tętnic w badaniu obrazowym (PET, MRI, TK, USG).</p> <p>4) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego;</p> <p>6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;</p> <p>7) wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy <b>byli leczeni tocilizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii</b>, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Pacjent, który osiągnął adekwatną odpowiedź na leczenie tocilizumabem i lekarz prowadzący podjął <b>decyzję o zakończeniu lub wstrzymaniu leczenia, w przypadku nawrotu aktywnej postaci choroby lub w celu podtrzymania remisji</b>, może mieć wznowione leczenie bez wstępnej kwalifikacji po uprzednim zgłoszeniu w SMPT.</p> <p>W sytuacji, gdy stan kliniczny pacjenta jest rozbieżny z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego dotyczącymi bezpieczeństwa i skuteczności terapii, jednak możliwe jest jego zabezpieczenie Zespół Koordynacyjny może podjąć decyzję o włączeniu pacjenta do programu w celu zapobiegania utracie życia lub powstania ciężkiego uszczerbku na zdrowiu, stosując jednocześnie dodatkowe środki bezpieczeństwa zaordynowane przez lekarza prowadzącego, zgodnie z przyjętą praktyką lekarską lub wytycznymi klinicznymi.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w pkt 4.</p>		<p>16) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>17) badanie RTG lub TK klatki piersiowej (wynik do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>18) wykonanie testu Quantiferon w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy.</p> <p><b>2. Badania przy wznowieniu leczenia w programie</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC);</p> <p>2) oznaczenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów;</p> <p>3) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);</p> <p>4) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>7) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>8) oznaczenie wskaźnika eGFR;</p> <p>9) badanie ogólne moczu;</p> <p>10) oznaczenie dobowej proteinurii (jeśli dotyczy);</p> <p>11) oznaczenie przeciwciał anty-HCV;</p> <p>12) oznaczenie antygenu HBs;</p> <p>13) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>14) badanie RTG lub TK klatki piersiowej (do 6 miesięcy przed podaniem leku).</p> <p><b>Obligatoryjnie należy wykonać badania pkt. 1-10. Pozostałe badania do decyzji lekarza prowadzącego</b></p> <p><b>3. Monitorowanie terapii tocilizumabem</b></p>
---	--	---

<p>Decyzja o wyłączeniu pacjenta wraz z podaniem przyczyny wyłączenia jest odnotowywana w SMPT.</p> <p>Cykl leczenia tocilizumabem trwa do 12 miesięcy (13 podań leku) z możliwością przedłużenia leczenia po odnotowaniu tego faktu w SMPT przez lekarza prowadzącego.</p> <p>Lekarz może podjąć decyzję o wstrzymaniu leczenia w programie w przypadku uzyskania trwałej remisji choroby, która w opinii lekarza może być bezpiecznie kontrolowana z zastosowaniem standardowej terapii.</p> <p><b>3. Kryteria oceny skuteczności leczenia</b></p> <p>W celu potwierdzenia skuteczności leczenia pacjent musi uzyskać adekwatną odpowiedź na leczenie definiowaną jako:</p> <p>ustąpienie lub istotne zmniejszenie objawów klinicznych GCA i obniżenie wyjściowo podwyższonych parametrów zapalnych (OB, CRP) stwierdzone po 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc) terapii.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) uzyskanie trwałej remisji choroby, która w opinii lekarza prowadzącego umożliwia zakończenie podawania leku w ramach programu;</li> <li>2) niespełnienie kryteriów oceny skuteczności o których mowa w pkt 3 <i>Kryteria oceny skuteczności leczenia</i>;</li> <li>3) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>4) wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia zgodnie z decyzją lekarza;</li> <li>5) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;</li> <li>6) wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.</li> </ol>		<ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem z oznaczeniem płytek krwi (PLT) oraz bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ANC);</li> <li>2) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów;</li> <li>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowa (AST);</li> <li>5) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB);</li> <li>6) oznaczenie białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>7) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> </ol> <p>Badania wykonuje się po 3 i 6 miesiącach (+/- 1 miesiąc), a następnie co 6 miesięcy (+/- 1 miesiąc) od rozpoczęcia podawania leku wraz z oceną skuteczności zastosowanej terapii w oparciu o ocenę aktywności choroby na podstawie występowania klinicznych objawów GCA i wartości parametrów zapalnych OB i CRP.</p> <p>Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolera Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą</li> </ol>
--	--	---

		<p>aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności leczenia zawartych w punkcie 3 <i>Kryteria oceny skuteczności leczenia</i>;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej), zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
--	--	--