



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Rytuksymab

we wskazaniu pozarejestacyjnym:

w ramach programu lekowego B.135. Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34)

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

Raport nr: OT.422.1.9.2025

Data ukończenia: 7 sierpnia 2025 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. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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), 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. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** 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), 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. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

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.

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2025 r., poz. 907).

2) podstawa prawna zakreślonych danych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

ACR	American College of Rheumatology
AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AFOP	Ostre włókninowe i organizujące zapalenie płuc
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATS	American Thoracic Society
AWTTC	All Wales Therapeutic and Toxicology Centre, Walia
BSR	British Society for Rheumatology
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CTD	Choroba tkanki łącznej
CYC	Cyklofosfamid
DLco	Zdolność dyfuzji płuc dla tlenu węgla
EULAR	The European Alliance of Associations for Rheumatology
FVC	Natężona pojemność życiowa płuc
GSK	glikokortykosteroidy
HRCT	Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
i.v.	podanie dożylnie
ILD	Śródmiąższowa choroba płuc
IPAF	Śródmiąższowe zapalenie płuc z cechami reakcji autoimmunologicznej
IPF	Przewlekłe, postępujące włóknienie płuc o nieznannej etiologii
JPG	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2025 r., poz. 750, z późn. zm.)
MCTD	Mieszana choroba tkanki łącznej
MMF	Mykofenolan mofetylu
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service, Anglia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSIP	Niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc
OR	Iloraz szans
PF-ILD	Choroba śródmiąższowa płuc przebiegająca z włóknieniem o fenotypie postępującym
PFT	Badania czynnościowe płuc
PH	Nadciśnienie płucne
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc

PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
RA	Reumatoidalne zapalenie stawów
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RYT / RYX	rytuksymab
SARD-ILD	Śródmiąższowa choroba płuc związana z chorobami autoimmunologicznymi
SLE	Toczeń rumieniowaty układowy
SSc	Twardzina układowa
SSc-ILD	Choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLco	Pojemność dyfuzyjna płuc
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025r. poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024r. poz. 146, z późn. zm.)

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	6
2. Przedmiot i historia zlecenia	7
3. Problem zdrowotny	11
3.1. Problem zdrowotny.....	11
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	14
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	16
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	16
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	16
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	16
5. Opinie ekspertów klinicznych	18
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	24
6.1. Wytyczne kliniczne	24
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	31
7. Wskazanie dowodów naukowych	32
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	32
7.2. Opis badań włączonych do analizy	32
7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego	36
7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	39
7.4.1. Wyniki analizy skuteczności	39
7.4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	48
7.4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	51
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	52
8.1. Aktualne wydatki	52
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.....	52
8.2.1. Dane wejściowe	52
8.2.2. Wyniki	54
9. Uwagi do zapisów programu lekowego	55
10. Kluczowe informacje i wnioski	58
11. Źródła.....	61
12. Załączniki.....	63
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	63
12.2. Wykaz produktów leczniczych	64

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-DDDD)</i> <i>i znak pisma zlecającego</i>	30.05.2025 r. PLR2.4506.8.2025.5.SGÓ
---	---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):
rytuksymab we wskazaniu pozarejestracyjnym, w ramach programu lekowego B.135. Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34).

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

☒	<i>zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu</i>
☐	<i>zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej</i>
☐	<i>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</i>
☐	<i>zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia</i>
☐	<i>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</i>

Oceniana technologia medyczna:

- rytuksymab

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

- w ramach programu lekowego B.135. Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34).

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907), w związku z 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, z późn. zm.), pismem z dnia 30.05.2025 r. znak PLR2.4506.8.2025.5.SGÓ, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności refundacji ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- rytuksymab

we wskazaniu pozarejestryjnym, w ramach programu lekowego B.135. Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34).

Poniżej zamieszczono propozycję kryteriów kwalifikacji do programu lekowego, kryteria wyłączenia z programu lekowego i dawkowanie w ramach projektu planowanego PL „Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34).”

Tabela 1. Proponowane zapisy projektu programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34)”

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie: 1) Rytuksymabem: pacjentom z chorobą śródmiąższową płuc (ośrodki reumatologiczne): a) przebiegającą z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD) w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, b) związanej z twardziną układową (SSc-ILD), zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami. Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych lub Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Śródmiąższowych Płuc, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody jednego z Zespołów, o którym mowa powyżej. 1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2. albo 1.2.3.) dla poszczególnych terapii. 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) rozpoznanie choroby śródmiąższowej płuc na podstawie badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR); 3) FVC ≥ 40% wartości należnej; 4) pojemność dyfuzyjna płuc TLco powyżej 30% wartości należnej; 5) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią – dotyczy kobiet w wieku rozrodczym; 6) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktów Leczniczych (ChPL) – dotyczy kobiet w wieku rozrodczym; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań umożliwiającą w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne ChPL; 9) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia 1.2.1. pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową nintedanibem lub rytuksymabem 1) rozpoznanie twardziny układowej (SSc) zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR; 2) spełnienie jednego z poniższych kryteriów: a) zmiany włókniste w badaniu TKWR zajmują co najmniej 10% objętości płuc oraz udokumentowano: – spadek wartości FVC o co najmniej 10%, lub – spadek wartości FVC o co najmniej 5% i spadek wartości TLCO o co najmniej 15%,
---	---

	pomimo terapii mykofenolanem mofetylu lub cyklofosfamidem, jeśli ich zastosowanie nie jest przeciwwskazane oraz nie istnieją ograniczenia dotyczące ich stosowania, z których każdy stosowany był zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami przez okres co najmniej 6 miesięcy lub krócej w przypadku nietolerancji lub działań niepożądanych, lub b) zmiany włókniste w badaniu TKWR zajmują co najmniej 10% objętości płuc oraz wartość FVC stanowi < 70% wartości należnej, lub c) zmiany włókniste w badaniu TKWR zajmują co najmniej 20% objętości płuc. 1.2.3 pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc przebiegającą z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD) rytuksymabem 1) rozpoznanie: a) układowej choroby tkanki łącznej, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR (ustalonym w ośrodkach reumatologicznych) – kwalifikacji dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych; 2) spełnienie jednego z poniższych kryteriów: a) zmiany o typie włóknienia w badaniu TKWR zajmują co najmniej 10% objętości płuc oraz udokumentowano w okresie ostatnich 24 m-cy: – spadek wartości FVC o co najmniej 10%, - lub – spadek wartości FVC o co najmniej 5% oraz spadek wartości TLCO o co najmniej 15%, - lub – spadek wartości FVC o co najmniej 5% oraz progresję włóknienia płuc w badaniu TKWR, - lub – spadek wartości FVC o co najmniej 5% oraz nasilenie objawów klinicznych, - lub – progresję włóknienia płuc w badaniu TKWR oraz nasilenie objawów klinicznych, pomimo stosowania leczenia uznawanego za odpowiednie lub rekomendowanego dla danej postaci ILD, jeśli jego zastosowanie nie jest przeciwwskazane oraz nie istnieją ograniczenia dotyczące jego stosowania, które stosowane było przez okres co najmniej 3–6 miesięcy lub krócej w przypadku nietolerancji lub działań niepożądanych, lub w razie braku odpowiedniego lub rekomendowanego leczenia bezpośrednio po stwierdzeniu fenotypu postępującego włóknienia lub b) zmiany o typie włóknienia w badaniu TKWR zajmują co najmniej 10% objętości płuc oraz wartość FVC stanowi < 70% wartości należnej, lub a) zmiany o typie włóknienia w badaniu TKWR zajmują co najmniej 20% objętości płuc. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu przedstawionymi w punkcie 3. W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku. W przypadku przerwy w leczeniu wynoszącej 6 miesięcy i więcej, schemat monitorowania (kolumna III pkt 2 podpunkty 1-4) należy ponowić jak w przypadku pacjentów rozpoczynających terapię.
Kryteria wyłączenia z programu lekowego	3. Kryteria wyłączenia z programu 1) brak skuteczności terapii definiowany jako bezwzględne obniżenie FVC o co najmniej 10% w ciągu pierwszych 12 miesięcy (±3 miesiące) leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach (±3 miesiące), potwierdzone w dwóch badaniach spirometrycznych wykonanych w odstępie co najmniej 2 tygodni; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 3) okres ciąży lub karmienia piersią; 4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;

	6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego; 7) w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, w przypadku spełnienia przez pacjenta kryterium braku adekwatnej odpowiedzi określonej w pkt. 3.1, jeśli w opinii lekarza prowadzącego przerwanie terapii może zagrażać zdrowiu i życiu pacjenta, a jednocześnie brak jest innej refundowanej terapii, jaką pacjent mógłby być skutecznie leczony, lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia nintedanibem lub rytuksymabem w programie lekowym. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie nintedanibem lub rytuksymabem w przypadku wystąpienia kryterium wyłączenia z programu określonego w pkt. 3.1 nie jest możliwe.
Kryteria ponownego włączenia do programu	4. Kryteria ponownego włączenia do programu 1) pacjent, u którego leczenie nintedanibem lub rytuksymabem, zastosowane zgodnie z zapisami programu, zostało wstrzymane z powodu stabilizacji procesu chorobowego, może być ponownie włączony do programu bez kwalifikacji, 2) do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta. Ponowne włączenie pacjenta do leczenia w programie nie wymaga wykonania badań kwalifikacyjnych. Decyzję o ponownym włączeniu podejmuje Zespół Koordynacyjny lub lekarz prowadzący, 3) w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, w przypadku zaprzestania podawania substancji czynnej finansowanej w programie z powodu spełnienia przez pacjenta kryterium braku adekwatnej odpowiedzi określonego w pkt. 3.1, jeśli w opinii lekarza prowadzącego brak terapii może zagrażać zdrowiu i życiu pacjenta z powodu szybszej progresji choroby, a jednocześnie brak jest innej refundowanej terapii, jaką pacjent mógłby być skutecznie leczony, lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych lub Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorób Śródmiąższowych Płuc o wyrażenie zgody na ponowne włączenie pacjenta do programu lekowego. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego ponowne zastosowanie substancji czynnej, podczas leczenia którą stwierdzono brak adekwatnej odpowiedzi w przeszłości, nie jest możliwe.
Dawkowanie	1.2 Rytuksimab Cykl leczenia rytuksymabem składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg każda, podawanych w odstępie 2 tygodni. Kolejne cykle, w zależności od odpowiedzi klinicznej, mogą być podawane w odstępie nie krótszym niż 6 m-cy od podania drugiej infuzji poprzedniego cyklu. W sytuacjach szczególnych, za zgodą Zespołu Koordynacyjnego, dopuszcza się możliwość prowadzenia terapii skojarzonej rytuksymab + nintedanib. 2. Modyfikacja dawkowania Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Badania przy kwalifikacji do leczenia	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia 1) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB) (do decyzji lekarza); 2) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP); 3) badanie morfologii krwi z rozmazem; 4) oznaczenie stężenia kreatyniny/GFR w surowicy; 5) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz aminotransferazy alaninowej (AlAT); 7) oznaczenie stężenia NT-proBNP (do decyzji lekarza) – dotyczy kwalifikacji do leczenia SSc-ILD; 8) oznaczenie stężenia czynnika reumatoidalnego RF – dotyczy kwalifikacji do leczenia PF-ILD; 9) oznaczenie miana p/ciał aCCP (dotyczy kwalifikacji do PF-ILD); 10) oznaczenie miana p/ciał c-ANCA i p-ANCA (dotyczy kwalifikacji do PF-ILD); 11) oznaczenie miana p/ciał przeciwdądrowych (ANA) met. IF; 12) oznaczenie profilu ANA obejmującego min. anty-Sci-70, przeciwciała antycentromerowe i przeciwko polimerazie RNA III - dotyczy kwalifikacji do leczenia SSc-ILD lub przy dodatnim mianie ANA; 13) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 14) badanie kapilaroskopowe – dotyczy kwalifikacji do leczenia SSc-ILD; 15) badanie elektrokardiograficzne (EKG); 16) badanie ECHO serca; 17) badanie spirometryczne (maksymalnie do 3 m-cy przed kwalifikacją); 18) badanie wskaźnika transferu płucnego dla CO (TLco) (maksymalnie do 3 m-cy przed kwalifikacją); 19) badanie TK wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej (TKWR) (maksymalnie do 12 m-cy przed kwalifikacją); 20) badanie gazometrii krwi lub pulsoksymetria; 21) konsultacja pulmonologiczna lub reumatologiczna (do decyzji lekarza);

	22) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 23) dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia rytuksymabem: - test IGRA - wyłącznie u chorych na układowe choroby tkanki łącznej przyjmujących leki biologiczne lub immunosupresyjne lub cytotoksyczne lub inne modyfikujące chorobę, - oznaczenie antygenu HBs - wyłącznie u chorych na układowe choroby tkanki łącznej przyjmujących leki biologiczne lub immunosupresyjne lub cytotoksyczne lub inne modyfikujące chorobę, - oznaczenie przeciwciał anti-HCV - wyłącznie u chorych na układowe choroby tkanki łącznej przyjmujących leki biologiczne lub immunosupresyjne lub cytotoksyczne lub inne modyfikujące chorobę, - oznaczenie antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo) - wyłącznie u chorych na układowe choroby tkanki łącznej przyjmujących leki biologiczne lub immunosupresyjne lub cytotoksyczne lub inne modyfikujące chorobę, - oznaczenie stężenia IgG, IgM, IgA;
Monitorowanie leczenia	1) badania laboratoryjne: - badanie morfologii krwi z rozmazem; - oznaczenie stężenia kreatyniny/GFR w surowicy; - oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz aminotransferazy alaninowej (AlAT); - dodatkowo w przypadku leczenia nintedanibem: - oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy, - oznaczenie wskaźnika INR, - oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT); - dodatkowo w przypadku leczenia rytuksymabem: - oznaczenie stężenia IgG, IgM, IgA. Wymienione badania powinny być wykonywane po 1 miesiącu (± 15 dni), po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) i po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od rozpoczęcia leczenia nintedanibem lub po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od podania kolejnego cyklu w przypadku leczenia rytuksymabem. Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe należy powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (± 3 miesiące). 2) badania czynnościowe układu oddechowego: - badanie spirometryczne; - badanie wskaźnika transferu płucnego dla CO (TLco); - badanie gazometrii krwi lub pulsoksymetria (do decyzji lekarza). Wymienione badania powinny być wykonywane po każdym 12 miesiącach (± 3 miesiące) od rozpoczęcia leczenia. 3) badanie obrazowe płuc: - badanie TKWR klatki piersiowej. Badanie należy wykonać po 12 miesiącach (± 3 miesiące) od rozpoczęcia leczenia. W przypadku kontynuacji leczenia w programie, decyzja o terminie kolejnego badania należy do lekarza prowadzącego. 4) badania układu krążenia: - badanie elektrokardiograficzne (EKG) po każdym 6 miesiącach (± 3 miesiące) od rozpoczęcia leczenia; - badanie ECHO serca po każdym 12 miesiącach (± 3 miesiące) od rozpoczęcia leczenia. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o w/w kryteria oraz ocenę stanu klinicznego pacjenta dokonywaną przez Zespół Koordynacyjny co 12 miesięcy. Dane gromadzone są w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych i analizowane przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym chorych na chorobę śródmiąższową płuc w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej lub Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Śródmiąższowych Płuc, który podsumowuje wyniki leczenia chorych na śródmiąższowe choroby płuc nie związane z chorobą układową tkanki łącznej na koniec każdego roku.
Monitorowanie programu	- gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; - 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 wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt.2; - przekazywanie informacji sprawozdawczo rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

Skróty: PF-ILD –śródmiąższowa choroba płuc przebiegająca z włóknieniem o fenotypie postępującym; SSC-ILD – śródmiąższowa choroba płuc związana z twardziną układową; TKWR – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości; FVC – natężona pojemność życiowa płuc; TLco – pojemność dyfuzyjna płuc; SSc – twardzina układowa; RF – czynnik reumatoidalny; GFR – wskaźnik filtracji kłębuszkowej;

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

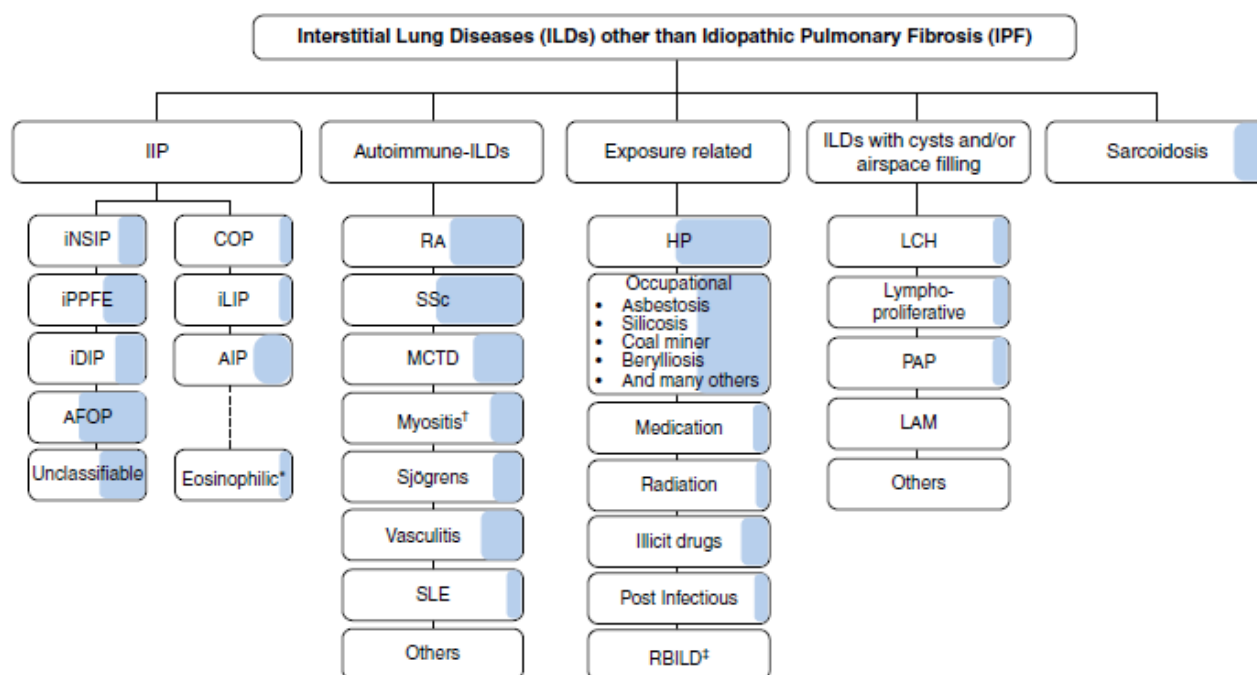
ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1

Definicja

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*) to choroba wynikająca z uszkodzenia komórek otaczających pęcherzyki płucne, co prowadzi do uogólnionego zapalenia, bliznowacenia oraz włóknienia płuc.ILD występuje u części pacjentów w przebiegu ponad 200 jednostek chorobowych o znanej lub nieznannej etiologii.

Choroba przebiegająca z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD, ang. *progressive fibrosing interstitial lung disease*) może występować u części pacjentów w przebiegu różnych chorób podstawowych, do których należą:

- sarkoidoza – choroba polegająca na tworzeniu guzków zapalnych (ziarniniaków) powstających na skutek nieprawidłowej pracy komórek układu odpornościowego, zlokalizowanych najczęściej w węzłach chłonnych śródpiersia i płuc (sarkoidoza płucna), ale także zajmujących inne narządy; sarkoidoza płucna objawia się powiększeniem węzłów chłonnych we wnękach płuc oraz zmianami miąższu płuc i występuje jako choroba zasadnicza lub współwystępuje np. z sarkoidozą węzłów chłonnych,
- zapalenie płuc z nadwrażliwości – zwane inaczej alergicznym zapaleniem pęcherzyków płucnych, grupa chorób o podłożu immunologicznym, wywołanych nadwrażliwością na pył organiczny wdychany z powietrza, do których zaliczane jest m.in. płuco rolnika lub płuco pracujących przy przerobie grzybów,
- ILD w przebiegu chorób o podłożu autoimmunologicznym - układowe autoimmunologiczne choroby reumatyczne (SARD-ILD, ang. *Systemic autoimmune rheumatic disease*) do których należą:
 - reumatoidalne zapalenie stawów (RA, ang. *rheumatoid arthritis*) – choroba objawiająca się bólem, sztywnością oraz obrzękiem stawów na skutek procesu zapalnego rozpoczynającego się wewnątrz stawu i prowadzącego do zmian zwyrodnieniowych w obrębie stawu; poza zwyrodnieniem stawów choroba sprzyjająca uszkodzeniom wielu narządów, m.in. płuc,
 - twardzina układowa (SSc, ang. *systemic sclerosis*) – choroba tkanki łącznej objawiająca się postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych,
 - zapalenie skórno-wielomięśniowe – choroba charakteryzująca się samoistnym, przewlekłym zapaleniem mięśni i zmianami zapalnymi w obrębie skóry, a także zaburzeniami w obrębie innych narządów, m.in. zmianami zapalnymi w płucach,
 - zespół suchości (Sjögrena) – choroba objawiająca się zapaleniem i uszkodzeniem gruczołów wydzielania zewnętrznego (głównie łzowych i ślinowych) oraz występowaniem zmian zapalnych w narządach (m.in. nacieków zapalnych w obrębie płuc),
 - toczeń rumieniowaty – choroba objawiająca się zajęciem procesem zapalnym wielu układów i narządów (głównie skóry, stawów i nerek, ale także płuc),
 - inne lub nieokreślone układowe choroby tkanki łącznej, w tym mieszana choroba tkanki łącznej,
- idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*) – przewlekłe, postępujące włóknienie płuc o nieznannej etiologii,
- zapalenie płuc inne niż IPF (idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc, niesklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc),
- niesklasyfikowana śródmiąższowa choroba płuc,
- inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc (np. rozlane zwłóknienie płuc, zwłókniające zapalenie pęcherzyków płucnych z nieznanymi przyczynami).



Rysunek 1. Śródmiąższowe choroby płuc (ILD) manifestujące się postępującym zwłóknieniem płuc (PPF) (ATS/ERS/JRS/ALAT 2022).

AFOP – ostre włókninowe i organizujące zapalenie płuc (ang. Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia), AIP – ostre zapalenie śródmiąższowe płuc (ang. Acute Interstitial Pneumonia), COP – kryptogenne organizujące zapalenie płuc (ang. Cryptogenic Organizing Pneumonia), DM – zapalenie skórno-mięśniowe (ang. Dermatomyositis), HP – nadwrażliwośćowe zapalenie płuc (ang. Hypersensitivity Pneumonitis), iDIP – Złuszczające śródmiąższowe zapalenie płuc o nieznanym przyczynie (ang. Idiopathic Desquamative Interstitial Pneumonia), IIP – idiopatyczne zapalenia śródmiąższowe płuc (ang. Idiopathic Interstitial Pneumonia), iLIP – idiopatyczne limfoidalne zapalenie śródmiąższowe płuc (ang. Idiopathic Lymphoid Interstitial Pneumonia), iNSIP – idiopatyczne nieswoiste zapalenie śródmiąższowe płuc (ang. Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia), iPPFE – idiopatyczna pleuroparenchymalna fibroelastoza (ang. Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis), LAM – limfangioleiomiomatoza (ang. Lymphangioleiomyomatosis), LCH – histocytoza komórek Langerhansa (ang. Langerhans Cell Histiocytosis), MCTD – mieszana choroba tkanki łącznej (ang. Mixed Connective Tissue Disease), PAP – Proteinoza pęcherzyków płucnych (ang. Pulmonary Alveolar Proteinosis), PM – zapalenie wielomięśniowe (ang. Polymyositis), RA – reumatoidalne zapalenie stawów (ang. Rheumatoid Arthritis), SLE – toczeń rumieniowaty układowy (ang. Systemic Lupus Erythematosus), SSc – twardzina układowa (ang. systemic sclerosis).

Etiologia i patogeneza

Rozwój włóknienia jest kluczowym elementem procesu gojenia się ran. W przypadku włóknienia płuc specyficzne czynniki wywołujące inicjują nadmierną kaskadę zapalną i włóknieniową, prowadząc do przebudowy tkanek i odkładania się macierzy zewnątrzkomórkowej, co podtrzymuje proces włóknienia. We wczesnych stadiach chorób o podłożu immunologicznym, takich jak SARD-ILD, aktywacja limfocytów wywołuje nadmierną odpowiedź immunologiczną. W tym momencie leczenie immunomodulujące może częściowo lub całkowicie cofnąć przebudowę włóknieniową, działając na stan zapalny. Jednak bez leczenia utrzymująca się aktywacja układu odpornościowego sprzyja produkcji cytokin pro-włóknieniowych, które aktywują fibroblasty. Fibroblasty te rozmnażają się i różnicują w miofibroblasty, które przemieszczają się do miąższu pęcherzyków płucnych i napędzają proces włóknienia. W późniejszej fazie fibroblasty produkują i odkładają macierz zewnątrzkomórkową, prowadząc do przebudowy tkanek i powstawania struktur typu „plastra miodu”. Ta późna faza włóknienia jest uważana za wspólną ścieżkę dla wszystkich włóknieniowych chorób śródmiąższowych płuc, niezależnie od pierwotnej przyczyny czy choroby podstawowej.

Epidemiologia

Choroba śródmiąższowa płuc (ILD) jest często występującym pozastawowym objawem w układowych chorobach autoimmunologicznych (SARD), z ogólną częstością około 40%. Najwyższe występowanie ILD obserwuje się w twardzinie układowej (SSc), a najniższe w toczeniu rumieniowatym układowym (SLE). Przegląd danych od 65 008 pacjentów wykazał średnią częstość ILD na poziomie 47% w SSc, 41% w idiopatycznych zapaleniach mięśni (IIM), 17% w chorobie Sjögrena, 11% w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RA) i 6% w SLE. ILD może przyjmować różne fenotypy, a SARD-ILD charakteryzuje się dużą zmiennością geograficzną, z częstością od 7,5% do 34,8% wszystkich przypadków ILD. Fenotyp włóknisty występuje u różnych SARD i dotyczy 40% pacjentów z RA-ILD, 32% z SSc-ILD, 24% z SLE-ILD, 16% z polimiozytisu-ILD, 24% z mieszanej choroby tkanki łącznej (MCTD)-ILD oraz 24% z Sjögren-ILD.

Objawy kliniczne i przebieg naturalny

U 13–52% chorych z ILD rozwija się choroba przebiegająca z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD). Wspólną cechą diagnostyczną PF-ILD jest rozpoznanie postępującego włóknienia płuc pomimo stosowania dostępnych obecnie opcji leczenia. Niezależnie od rodzaju choroby podstawowej, w przebiegu której występuje PF-ILD, postępujące włókniejące ILD, które wykazują podobieństwa w obrazie klinicznym oraz podstawowych mechanizmach patogenetycznych są zgrupowane razem jako PF-ILD, co ma szczególne znaczenie dla celów badań klinicznych oraz potencjalnego leczenia.

Nie istnieje jedna formalna definicja PF-ILD. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej opracowanymi w 2020 roku przez międzynarodowy panel ekspertów podczas III Międzynarodowego Szczytu Chorób Śródmiaższowych Płuc we Włoszech przyjmuje się, że do grupy tej można zaliczyć chorych, u których w ciągu 24 mies. pomimo leczenia nastąpiła progresja choroby, spełniająca co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- względny spadek natężonej pojemności życiowej (FVC, ang. *forced vital capacity*) $\geq 10\%$ wartości należnej,
- względny spadek FVC $\geq 5\%$ wartości należnej oraz względny spadek zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO, ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*) $\geq 15\%$ wartości należnej,
- względny spadek FVC $\geq 5\%$ wartości należnej oraz progresja włóknienia uwidoczniona na podstawie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT; ang. *high resolution computer tomography*),
- względny spadek FVC $\geq 5\%$ wartości należnej oraz nasilenie objawów klinicznych,
- nasilenie objawów klinicznych oraz progresja włóknienia uwidoczniona na podstawie HRCT

Diagnostyka

Diagnostyka wymaga kompleksowej oceny klinicznej, badań serologicznych, obrazowania oraz, w razie potrzeby, oceny histopatologicznej.

1. Wywiad i badanie fizykalne: poszukuje się objawów sugerujących SARD, takich jak bóle stawów, zjawisko Raynauda, zmiany skórne (np. rumień twarzy, objawy dermatomyositis), osłabienie mięśni czy objawy suchości.
2. Badania serologiczne: testy na obecność autoprzeciwciał (ANA, RF, anty-CCP, autoprzeciwciała miocytowe oraz panel ENA) oraz markerów zapalnych (CRP, ESR); obecność określonych autoprzeciwciał może wskazywać na podtyp SARD i pomaga przewidzieć przebieg choroby.
3. Obrazowanie HRCT: wysokorozdzielcza tomografia komputerowa jest niezbędna do oceny wzorców ILD oraz do monitorowania zmian.
4. Badania czynnościowe płuc (PFT): ocena funkcji płuc pozwala wykryć wzorzec restrykcyjny i obniżoną dyfuzję (DLCO). Testy te służą również do monitorowania progresji choroby.
5. Płukanie oskrzelowo - pęcherzykowe (BAL, ang. *Bronchoalveolar lavage*): może pomóc wykluczyć infekcje i określić charakter procesu zapalnego, choć nie jest specyficzne dla SARD-ILD.
6. Biopsja płuca: rzadko wykonywana, zazwyczaj w sytuacjach niepewności diagnostycznej.
7. Multidyscyplinarny zespół (MDT): współpraca pulmonologa, reumatologa, radiologa i patomorfologa jest kluczowa dla dokładnej diagnozy, oceny progresji i wyboru leczenia.

Leczenie

Leczenie SARD-ILD opiera się przede wszystkim na immunosupresji, ponieważ choroby te mają podłoże autoimmunologiczne. Immunosupresję można stosować samodzielnie lub w połączeniu z terapią antyfibrotyczną. Decyzja o rozpoczęciu leczenia zależy od objawów klinicznych, postępu choroby oraz zmian widocznych w badaniach obrazowych. Celem początkowym jest przede wszystkim redukcja stanu zapalnego, aby zapobiec rozwojowi włóknienia.

W terapii ważną rolę odgrywa zespół wielodyscyplinarny (MDT), który pomaga rozróżnić zmiany zapalne od włóknistych. Spadek czynności płuc, taki jak zmniejszenie FVC o 10% lub DLCO o 15%, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu, a nawet niewielkie pogorszenie funkcji płuc wraz z nasileniem objawów, spadkiem saturacji lub ograniczeniem wydolności wysiłkowej może świadczyć o progresji choroby.

W zależności od typu choroby i dynamiki postępu leczenia dobiera się indywidualnie – na przykład w twardzinie układowej ILD zwykle ma przebieg powolny i leczenie może być mniej intensywne (sterydy i leczenie podtrzymujące w niższych dawkach), natomiast w szybko postępującym ILD konieczne może być intensywne leczenie immunosupresyjne.

Leczenie uwzględnia także objawy pozapłucne, dlatego preferowane są leki skuteczne zarówno w chorobie tkanki łącznej, jak i w ILD. Kontrola choroby tkanki łącznej nie zawsze oznacza skuteczną kontrolę ILD.

Farmakoterapia dzieli się na: leczenie pierwszego rzutu, leczenie progresji choroby pomimo terapii pierwszego rzutu, leczenie szybko postępującej postaci ILD.

Terapie wspomagające obejmują: tlenoterapię, rehabilitację oddechową, opiekę paliatywną wspierającą leczenie przewlekłych chorób płuc, stosowanie opioidów i benzodiazepin w łagodzeniu duszności.

Ważne jest także leczenie chorób współistniejących, np. refluksu żołądkowo-przełykowego, szczególnie w twardzinie, gdzie zaleca się stosowanie inhibitorów pompy protonowej. Przewlekający się kaszel może być leczony gabapentyną. Nadciśnienie płucne, które jest częste w SARD-ILD, wymaga skierowania do specjalistycznego ośrodka.

Przeszczepienie płuc stanowi opcję dla wybranych pacjentów z ciężką lub postępującą chorobą, choć stanowi niewielki procent wszystkich przeszczepień. Ocena kwalifikacji do przeszczepu jest utrudniona przez dodatkowe problemy, takie jak choroby pozapłucne, dysfunkcje układu immunologicznego czy choroby nerek. Wczesne skierowanie do ośrodka transplantacyjnego jest zalecane.

Rokowanie

Ogólnie śmiertelność PF-ILD szacowana jest na podobną jak w przypadku IPF i wynosi 4–5 lat przeżycia od momentu diagnozy, jednak wśród podtypów PF-ILD istnieje duża zmienność odnośnie do rokowania. Przykładowo pacjenci z przewlekłym zapaleniem płuc z nadwrażliwością wydają się mieć lepsze rokowanie w porównaniu z pacjentami z IPF. Należy jednak pamiętać, że rozwój ILD w przebiegu choroby podstawowej wiąże się ze znacznym pogorszeniem rokowania pacjenta, np. rozwój ILD w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów 3-krotnie zwiększa ryzyko zgonu z medianą przeżycia wynoszącą 3–10 lat.

SARD-ILD ma lepsze rokowanie niż idiopatyczne włóknienie płuc (IPF), prawdopodobnie ze względu na wyższą częstość występowania podtypu NSIP w SARD-ILD. Jednak rokowanie zależy od takich czynników jak wiek, konkretny podtyp ILD oraz podstawowa choroba tkanki łącznej (SARD). Na przykład szybko postępujące ILD w amyopatycznej dermatomyozitis wiąże się z niekorzystnym rokowaniem — przeżywalność wynosi 67% po 90 dniach u pacjentów z obecnością przeciwciał anti-MDA5 oraz 40,8% po 6 miesiącach. Obraz UIP związany z SARD zwykle ma lepsze rokowanie niż UIP w idiopatycznym włóknie płuc. Jednak w reumatoidalnym zapaleniu stawów z ILD o obrazie histologicznym UIP wyniki leczenia są podobne do tych w IPF. Rozległość rozstrzeni oskrzeli i obecność struktury plastra miodu w tomografii komputerowej są niezależnymi czynnikami prognostycznymi śmiertelności. Cechy te częściej rozwijają się, jeśli SARD-ILD nie jest leczone lub jest leczone niedostatecznie we wczesnym stadium choroby. Obecność nadciśnienia płucnego (PH) jest negatywnym wskaźnikiem rokowania. Około 9–12% pacjentów z SARD-ILD pomimo odpowiedniego leczenia przechodzi w końcową fazę niewydolności oddechowej.

Źródło: AWA OT.4231.58.2022 (nr BIP 107/2028), Gogulska 2022, Boyle 2025

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Leczenie pacjentów w ramach programu lekowego B.135 „Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34) rozpoczęto w lipcu 2022 roku. Jedynym lekiem do tej pory refundowanym w ramach tego PL jest nintedanib (produkt leczniczy Ofev, kaps. miękkie 100 mg i 150 mg). Według danych NFZ w 2024¹ roku w ramach programu lekowego B.135 leczono 1034 pacjentów.

Tabela 2. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach PL B.135

Populacja	2022	2023	2024
Dorośli pacjenci leczeni w ramach PL B.135	27	392	1032
Kwota refundacji NFZ [zł]	255 519	9 393 072	35 261 172

Liczebność wg ankietowanej ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono szacunki ekspertów klinicznych, ankietowanych przez AOTMiT, dotyczące populacji pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc.

¹ <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>

Tabela 3. Liczebność populacji wnioskowanej

Populacja	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Piotrowski	Dr hab. n. med. Katarzyna Lewandowska
Dorośli pacjenci z chorobą śródmiąższową płuc			
Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 8 000	Okolo 30 000 – 50 000	ok. 12.000
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Ok. 10 chorych/100 000	Okolo 10 000 – 15 000	ok. 500
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Ok. 2%	Okolo 500	ok. 100/rok
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Oszacowanie własne na podstawie częstości występowania danej choroby reumatycznej i % występowania w tej chorobie choroby śródmiąższowej płuc; Źródła: 1,2	Szacunki własne	Szacunki własne na pdst. Martusewicz-Boros 2022
Dorośli pacjenci z chorobą śródmiąższową płuc <u>przebiegającą z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD)</u> w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej, kwalifikujący się do leczenia rytuksymabem zgodnie z proponowanymi, rozszerzonymi zapisami programu lekowego B. 135			
Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 1 400	9 000	-
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Ok. 300	1 000	-
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	-	200	-
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Oszacowanie własne na podstawie częstości występowania PF-ILD w chorobach reumatycznych i rekomendacji stosowania rytuksymabu w tym wskazaniu	Szacunki własne Raport Innovo 2022, Raport „Ja, pacjent”	-
Dorośli pacjenci z chorobą śródmiąższową płuc związaną z <u>twardziną układową (SSc-ILD)</u>, kwalifikujący się do leczenia rytuksymabem zgodnie z proponowanymi, rozszerzonymi zapisami programu lekowego B. 135			
Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 400	2 000	-
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Ok. 50	300	-
Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	-	500	-
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Oszacowanie własne na podstawie częstości występowania PF-ILD w chorobach reumatycznych i rekomendacji stosowania rytuksymabu w tym wskazaniu	Szacunki własne Raport Innovo 2022, Raport „Ja, pacjent”	-

Źródła: 1 - Boyle N, Miller J, Quinn S, et al. Systemic autoimmune rheumatic diseases associated interstitial lung disease: a pulmonologist's perspective. *Breathe* 2025; 21: 240171 [DOI: 10.1183/20734735.0171- 2024]; 2 - Denis A, Henken M, Ernst M et al. Progressive interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A retrospective study. *Front. Med.* 2022; 9.1024298

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 4. Charakterystyka ocenianego leku

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i przeciwciała skoniugowane z lekami, kod ATC: L01FA01.
Substancja czynna	rytuksymab
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego B.135. Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34)
Droga podania	i.v.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.
Zarejestrowane wskazania	• chłoniaki nieziarnicze (NHL) • przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) • reumatoidalne zapalenie stawów • ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) • pęcherzyca zwykła (PV)

Źródło: ChPL Riximyo (ostatnia aktualizacja 05.08.2025 r.); ChPL Ruxience (ostatnia aktualizacja: 14.07.2025 r.) i ChPL Truxima (ostatnia aktualizacja: 28.05.2025 r.)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Rytuksymab nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu leczenie choroby śródmiąższowej płuc.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Komparatory dla ocenianej technologii zostały ustalone na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r., wytycznych klinicznych oraz stanowisk eksperckich.

W leczeniu postępującej śródmiąższowej choroby płuc związanej z chorobami autoimmunologicznymi (SARD-ILD) rytuksymab jest jedną z opcji terapeutycznych stosowanych po niepowodzeniu leczenia pierwszego rzutu. Wybór odpowiedniego komparatora zależy przede wszystkim od jednostki chorobowej, w przebiegu której rozwija sięILD, a także od typu dominującego mechanizmu, wcześniejszego leczenia oraz aktualnej aktywności choroby układowej. Rekomendacje dotyczące leczenia różnią się między poszczególnymi SARD, dlatego ocena rytuksymabu powinna uwzględniać specyfikę każdej z nich.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinie ekspertów oraz zapisy programu lekowego B.135, komparatorami dla ocenianej technologii (rytuksymabu) w leczeniu SARD-ILD są:

- **Cyklofosfamid (CYC) i mykofenolan mofetylu (MMF)** – standardowe terapie immunosupresyjne pierwszego lub drugiego rzutu w leczeniu śródmiąższowych chorób płuc.
Cyklofosfamid zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 17.06.2025 r. refundowany jest w ramach listy A1 m.in. we wskazaniu pozarejestacyjnym: śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc.
Mykofenolan mofetylu refundowany jest w ramach listy A1 m.in. we wskazaniach pozarejestacyjnych: nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa.
- **Nintedanib** – lek antyfibrotyczny w leczeniu przewlekłych śródmiąższowych chorób płuc o fenotypie postępującym przebiegających z włóknieniem, refundowany m.in. w ramach programu lekowego B.135. Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34);
- **Tocilizumab** – leczenie śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej, zgodnie z opiniami ekspertów przedstawionymi w raporcie OT.422.1.10.2025² w tym wskazaniu finansowany jedynie w ramach RDTL i JGP. Biorąc pod uwagę, że podobnie jak rytuksymab jest oceniany przez AOTMiT we wskazaniu pozarejestacyjnym w ramach programu lekowego B.135, został także uznany za komparator.

Ponadto jeden z ekspertów wskazał, że alternatywnym lekiem antyfibrotycznym dla rytuksymabu jest pirfenidon. Pirfenidon stosowany jest w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, obecnie refundowany jedynie w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc w ramach programu lekowego B.87. Zgodnie z opinią eksperta w ocenianym wskazaniu finansowany jest w ramach RDTL i dotyczy to jedynie ok. 1% pacjentów z wnioskowanej populacji, w związku z tym przyjęto, że aktualnie w warunkach polskich nie stanowi komparatora dla rytuksymabu.

Eksperci zwrócili uwagę na możliwość zastosowania rytuksymabu nie tylko u pacjentów z PF-ILD w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej (ILD), ale również w innych jednostkach chorobowych ujętych w programie lekowym. Wskazano, że kryteria włączenia dla rytuksymabu różnią się od zapisów dla nintedanibu, który może być stosowany u pacjentów z PF-ILD niezależnie od etiologii.

Podkreślono, że rytuksymab może przynieść korzyści także u pacjentów z ILD z komponentą zapalną, niezależnie od obecności ILD – m.in. w zapalnych miopatiach (np. zespół antysyntetazowy, MDA-5), zapaleniu płuc z nadwrażliwości, IPAF, NSIP czy ciężkiej sarkoidozie. Eksperci wskazali na potrzebę rozszerzenia kryteriów programu, aby zapewnić równy dostęp do leczenia pacjentom z ILD o podłożu zapalnym, również niezwiązanym z CTD.

² Aktualnie w trakcie oceny przez AOTMiT zasadność finansowania tocilizumabui we wskazaniu pozarejestacyjnym, w ramach programu lekowego B.135. Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34), OT.422.1.10.2025

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono o opinie do 7 ekspertów klinicznych. Do zakończenia prac uzyskano opinię Pani Profesor Brygidy Kwiatkowskiej, Pani Profesor Katarzyny Lewandowskiej oraz Pana Profesora Wojciecha Piotrowskiego. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Treść opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Opinie ankietowanych ekspertów klinicznych

Opinia	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Piotrowski Kierownik Kliniki Pneumonologii UM w Łodzi	Dr hab. n. med. Katarzyna Lewandowska Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Czy w związku rozszerzeniem programu lekowego B.135 w zakresie zastosowania rytuksymabu w leczeniu pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc, można oczekiwać wzrostu liczby pacjentów włączanych do programu? Jeśli tak to jak duży może być to wzrost?	Aktualnie chorzy w tym wskazaniu są leczeni w ramach RDTL i JGP a więc finansowani przez NFZ. Przesunięcie finansowania tego leku w ramach Programu lekowego w niewielkim stopniu zwiększy liczbę chorych leczonych rytuksymabem tylko w wyniku możliwości leczenia w Programie chorych w Ośrodkach reumatologicznych, które nie mogą leczyć chorych w ramach RDTL.	Nie, dołączenie nowego leku do programu nie powinno istotnie zwiększyć liczby pacjentów włączanych do programu (czyli z rozpoznaniem PF-ILD)	Tak, włączenie rytuksymabu może spowodować wzrost liczby kwalifikowanych do programu chorych, jednak wzrost ten szacuję na ok. 10%, gdyż leczenie to zwykle jest stosowane jako kolejna linia po nieskuteczności innych terapii.
	-	Dodatkowa odpowiedź eksperta: Wzrost nie powinien być znaczący, ponieważ w miarę trwania programu doszło do „wysycenia puli”. To samo zjawisko obserwowaliśmy w programie B.87 u chorych na IPF. Co ciekawe, liczba chorych na IPF leczonych w programie nie osiągnęła nigdy szacunkowej liczby chorych na IPF w Polsce.	Dodatkowa odpowiedź eksperta: Moje doświadczenie jest ograniczone jeśli chodzi o chorych z chorobami układowymi tkanki łącznej. Z moich wyliczeń dotyczących chorych na choroby śródmiąższowe płuc (bez choroby układowej w tle) wynika, że obecnie leczonych jest 615 chorych z 854 zakwalifikowanych, co oznacza, że po 2 latach funkcjonowania programu ponad 1/4 chorych z niego wypadła; być może w ośrodkach reumatologicznych więcej chorych utrzymuje się w programie. Moim zdaniem do programu w zakresie chorób śródmiąższowych nie związanych z chorobą układową co roku może być kwalifikowanych ok. 500 chorych, a 20 - 25% z nich w kolejnych dwóch latach z programu wypadnie
Czy rytuksymab przejmie pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do leczenia nintedanibem? Czy oba leki będą stosowane zamiennie czy raczej komplementarnie? (zapisy proponowanego PL dopuszczają nawet leczenie terapią skojarzoną nintedanib+rytuksymab w szczególnych przypadkach)?	-	Możliwe są trzy scenariusze: zalecane przez standardy leczenie sekwencyjne, leczenie nintedanibem w monoterapii w przypadku ewidentnego włóknienia np IIP, oraz leczenie Rituximabem w monoterapii. Można się spodziewać, że co najmniej 1/3 będzie leczona w sposób skojarzony. Zapewne nie wszyscy chorzy leczeni rituximabem wejdą do programu.	Co do profilu pacjentów, u których może być stosowany rituximab, to w mojej opinii nie będzie to znacząca grupa, bo pacjenci jednocześnie muszą mieć włóknienie (zgodnie z kryteriami włączenia do programu) i zmiany zapalne (tak jak zaproponowałam), gdyż lek ten nie działa na włóknienie jako takie; a więc może być stosowany razem z nintedanibem lub jako wstępne leczenie przed włączeniem nintedanibu; nadal jest to leczenie dość specyficzne i w chorobach nie związanych z reumatologią jednak rzadko stosowane.

Opinia	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Piotrowski Kierownik Kliniki Pneumonologii UM w Łodzi	Dr hab. n. med. Katarzyna Lewandowska Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Czy obecnie rytuksymab jest stosowany u pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc? W przypadku odpowiedzi twierdzącej proszę o podanie liczby pacjentów (szacunkowo), u których lek jest stosowany oraz czy świadczenie związane z podaniem leku jest refundowane?	Aktualnie chorzy są leczeni rytuksymabem w ramach RDTL lub w ramach JGP. Szacunkowa liczba na podstawie własnego doświadczenia może wynosić około 200 chorych	Lek jest stosowany jako jedna z opcji terapeutycznych u chorych na chorobę śródmiąższową płuc w przebiegu twardziny układowej (off-label), miopatii zapalnych (off-label), RZS (refundacja), oraz niesklasyfikowanej ILD (off-label). We wskazaniach off-label najczęściej przepisany jest w ramach RDTL. Szacunkowa liczba pacjentów leczonych rytuksymabem w tych wskazaniach wynosi około 100.	Rytuksymab jest stosowany u niewielkiej liczby pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc niezwiązaną z chorobami układowymi tkanki łącznej, szacuję tę liczbę na kilkadziesiąt osób w skali kraju; nie posiadam danych dotyczących chorych na choroby śródmiąższowe związane z chorobą układową tkanki łącznej — leczenie jest zwykle prowadzone przez specjalistów z zakresu reumatologii.
Kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego różnią się od kryteriów dla nintedanibu, który jest stosowany u pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc przebiegającą z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD). Zapisy dla rytuksymabu obejmują pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc przebiegającą z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD) w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej. Proszę o wskazanie, czy różnica w powyższych zapisach wskazuje, że populacja, w której stosowany miałby być rytuksymab będzie się różnić od populacji dla nintedanibu? Czy populacja pacjentów bez chorób układowych tkanki łącznej mogłaby skorzystać ze stosowania rytuksymabu?	Rytuksymab ma inny mechanizm działania niż nintedanib, gdyż zastosowanie jego ma na celu spowolnienie postępującego włóknienia poprzez działanie przeciwzapalne i immunomodulujące i leczenie choroby podstawowej. Lek ten nie ma działania antybiotycznego. Natomiast nintedanib stosuje się w przypadku kiedy mamy do czynienia z zaistniałym już włóknieniem i nie ma on działania przeciwzapalnego. Zatem rytuksymab stosuje się kiedy % zajętych procesem włóknistym płuc nie zajmuje całego płuc. W przypadku gdy choroba śródmiąższowa płuc nie jest związana z zapalną chorobą reumatyczną stosowanie rytuksymabu nie ma uzasadnienia.	Poza PF-ILD widzę potencjalne korzyści ze stosowania rytuksymabu we wskazaniu choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu chorób tkanki łącznej, z komponentą zapalną (a więc nie tylko o fenotypie postępującego włóknienia), np. u chorych na śródmiąższową chorobę płuc w przebiegu chorób zapalnych mięśni (np. zespół antysyntetazowy lub miopatie z przeciwciałami MDA-5). Potencjalne korzyści z leczenia rytuksymabem mogą odnieść również pacjenci niechorujący na choroby tkanki łącznej, na przykład z zapaleniem płuc z nadwrażliwości. Europejskie wytyczne leczenia sarkoidozy uwzględniają rytuksymab jako opcję leczenia ciężkiej sarkoidozy, po wyczerpaniu trzech linii leczenia (steroidy – metotreksat - anty-TNF-alfa):	W mojej opinii chorzy na chorobę śródmiąższową płuc niezwiązaną z chorobą układową tkanki łącznej powinni mieć takie same szanse na zastosowanie rytuksymabu jak chorzy z chorobami układowymi. Wiele chorób śródmiąższowych (sarkoidoza, zapalenie płuc z nadwrażliwości, IPAF, NSIP) mają istotne podłoże zapalne; są dane z literatury dotyczące coraz szerszego zastosowania leku u chorych na choroby śródmiąższowe płuc niezwiązane z chorobami układowymi i wykluczanie tych chorych z programu lekowego zmniejsza ich szanse na poprawę stanu zdrowia.
Czy proponowane dawkowanie (składające się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg każda, podawanych w odstępie 2 tygodni) jest uzasadnione klinicznie we wnioskowanym wskazaniu?	Takie dawkowanie jest rekomendowane i stosowane w leczeniu chorób reumatycznych, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów i w chorobie śródmiąższowej płuc. Jest to 1 cykl terapii, którą można powtarzać nie częściej niż co 6 miesięcy w zależności od efektów terapeutycznych.	Tak, należy rozważyć również możliwość leczenia podtrzymującego 1 podanie co 6 m-cy	Tak, dodatkowo należy dołączyć informację o możliwości kontynuacji leczenia w zależności od wskazań klinicznych: 1 dawka co 6 miesięcy
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Brak skuteczności w leczeniu zmian śródmiąższowych w dużej grupie chorych.	Suboptymalna skuteczność, pacjenci mogą liczyć jedynie na spowolnienie progresji włóknienia. Około 10-20% osób nie odpowiada na leczenie.	Obecnie jedyną refundowaną opcją terapeutyczną dla chorych na śródmiąższową chorobę płuc o fenotypie postępującego włóknienia jest

Opinia	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Piotrowski Kierownik Kliniki Pneumonologii UM w Łodzi	Dr hab. n. med. Katarzyna Lewandowska Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
			nintedanib; kryteria włączenia do programu lekowego są dość dobrze sformułowane, choć niektóre zapisy wymagają korekty (np. „TLco powyżej 30% w.n.” — powinno być „co najmniej 30% w.n.”) — w badaniach określających skuteczność nintedanibu brali udział chorzy z wartością TLco 30% lub więcej, nie ma uzasadnienia merytorycznego dla podwyższania tego progu, ponadto system SMPT nie dopuszcza umieszczania liczb dziesiętnych, co oznacza, że każda wartość powyżej 30% musi być zaokrąglana do 31%. Lek jest ogólnie dobrze tolerowany, jednak u kilkunastu procent chorych dochodzi do wystąpienia nasilonej biegunki, która uniemożliwia kontynuację leczenia lub do toksycznego uszkodzenia wątroby. Obecnie chorzy ci nie mają dostępu do alternatywnego leczenia. Niektórzy chorzy mają też przeciwwskazania do stosowania nintedanibu (np. uczulenie na soję), ci chorzy również pozostają bez leczenia. Część chorych ma graniczne wartości badań czynnościowych, które nie pozwalają na włączenie do programu, tacy chorzy muszą być kwalifikowani do RDTL.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?	Opracowanie polskich wytycznych dotyczących zmian śródmiąższowych płuc w przebiegu chorób reumatycznych (aktualnie trwają prace). Sformalizowanie w ramach organizacji opieki nad pacjentem zespołów interdyscyplinarnych (pulmonolog, reumatolog, radiolog i ewentualnie histopatolog i kardiolog) – takie zespoły funkcjonują w wielu krajach europejskich.	Zwiększenie dostępności do istniejących terapii, pozwalających na dokonywanie wyboru opcji najbardziej optymalnej lub będącej alternatywą w przypadku nieskuteczności stosowanego leku. Alternatywnym lekiem antyfibrotycznym jest pirfenidon Rituximab, ze względu na mechanizm działania nie jest klasycznym lekiem antyfibrotycznym, ale może być skuteczny u chorych z włókniejącą chorobą śródmiąższową o podłożu zapalnym, z wiodącą rolą limfocytów B.	Doprecyzowanie zapisów programu lekowego zgodnie z powyższymi sugestiami, ograniczenie zakresu badań dodatkowych wymaganych przy włączaniu do programu i pozostawienie ich części do decyzji lekarza prowadzącego. Zwiększenie kompetencji Zespołu Koordynującego w zakresie dopuszczania do leczenia w programie chorych nie spełniających k0'terów włączenia lub kryteriów kontynuacji leczenia o ile w opinii lekarza prowadzącego lub członków zespołu brak takiego leczenia może negatywnie wpłynąć na stan zdrowia chorego.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w omawianym wskazaniu?	Nie widzę.	Stosowanie leku przed wykorzystaniem innych opcji terapeutycznych, uznanych za standardowe	Nie widzę takich zagrożeń — leczenie jest stosowane w wyspecjalizowanych ośrodkach, w których pacjenci są dokładnie diagnozowani i oceniani pod kątem wskazań do leczenia. Uwagę należy zwrócić raczej na niską liczbę chorych leczonych w programie lekowym B. 135, szczególnie w niektórych województwach, w stosunku do szacowanej liczby chorych, co może wskazywać na trudności diagnostyczne i opóźnienia w kierowaniu chorych do ośrodków specjalistycznych na diagnostykę i leczenie

Opinia	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Piotrowski Kierownik Kliniki Pneumonologii UM w Łodzi	Dr hab. n. med. Katarzyna Lewandowska Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Wszyscy pacjenci z chorobami reumatycznymi i PF-ILD.</i>	<i>Choroba śródmiąższowa płuc w przebiegu chorób autoimmunologicznych, zarówno fenotyp postępującego włóknienia jak i postępująca lub nawrotowa choroba śródmiąższowa choroba płuc w przebiegu chorób autoimmunologicznych o podłożu zapalnym oporna na dotychczas stosowane leczenie. Inne choroby śródmiąższowe płuc (zapalenie płuc z nadwrażliwości, sarkoidoza) w określonych sytuacjach klinicznych</i>	<i>Chorzy na chorobę śródmiąższową płuc, w której obecne są cechy aktywnego zapalenia (matowa szyba w TK, wysoka limfocytoza w BAL) — po wykluczeniu zakażeń u chorych leczonych immunosupresyjnie</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie ma.</i>	<i>Chorzy na IPF, u chorych z wzorcem radiologicznym UIP istnieje bardzo niskie prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie</i>	<i>Chorzy z dokonanym włóknieniem bez cech współistniejącego zapalenia — brak danych na temat efektów działania rituksimabu u takich chorych</i>
Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	<i>Nie dostrzegam żadnych problemów.</i>	<i>Mechanizm działania leku rituksimab a także dostępne dane literaturowe wskazują na potencjalną skuteczność tego leku w postępującym włóknieniu śródmiąższowym z istotną komponentą zapalną. Lek ten różni się pod tym względem od klasy leków antyfibrotycznych. Widzę pewnego rodzaju niekonsekwencję w dołączaniu leku o dominującym mechanizmie p-zapalnym i immunosupresyjnym do programu leczenia antyfibrotycznego, podczas gdy w programie nie ma dostępu do innego „klasycznego” leku antyfibrotycznego, jakim jest pirfenidon. Proponowany lek (rituksimab) nie jest sensu stricto alternatywą dla leków antyfibrotycznych. Kwalifikacja do ww leków wymagać będzie większego zaangażowania zespołów kwalifikujących do leczenia</i>	<i>Lek rytuksimab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko limfocytom B, co implikuje zagrożenia związane z takim leczeniem, a więc reakcje uczuleniowe, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, niedobór odporności skutkujący zwiększonym ryzykiem infekcji</i>
Inne uwagi.	Brak.*	<i>1. Umożliwienie kwalifikacji do leczenia rituksimabem przez ośrodki pulmonologiczne. Pulmonolodzy uprawnieni są do diagnozowania i leczenia śródmiąższowych chorób płuc w przebiegu chorób tkanki łącznej, stosują w tym leczeniu glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne, leki antyfibrotyczne, posiadają odpowiednie kompetencje oraz wszystkie narzędzia konieczne do diagnostyki i monitorowania. W Polsce istnieją ośrodki pulmonologiczne od lat zajmujące się śródmiąższowymi chorobami płuc w przebiegu chorób tkanki łącznej oraz ILD z cechami autoimmunizacji (IPAF) pracujące w zespołach interdyscyplinarnych, które można uznać za ośrodki eksperckie. Wybrane ośrodki</i>	Brak

Opinia	Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Piotrowski Kierownik Kliniki Pneumonologii UM w Łodzi	Dr hab. n. med. Katarzyna Lewandowska Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
		<i>pulmonologiczne prowadzą leczenie rituksimabem chorych na zapalenia naczyń w ramach programu lekowego.</i> <i>2. Zapytanie dotyczy rituksimabu, jednak przy tej okazji chciałbym zwrócić uwagę na brak możliwości stosowania pirfenidonu w programie lekowym B135. Badania kliniczne przemawiające za jego stosowaniem są niższej jakości niż badania dla nintedanibu, ale nie są gorsze od tych wspierających stosowanie rituksimabu w tym wskazaniu.</i> <i>3. Jednostkami chorobowymi, w których w sytuacjach opornych na standardowe leczenie można rozważyć zastosowanie rituksimabu jest zapalenie płuc z nadwrażliwości, sarkoidoza i niesklasyfikowaną ILD.</i>	

* dodane przez analityka Agencji;

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Czy technologia jest refundowana ? W ramach jakiego świadczenia?	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
	Aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii				
Mykofenolan mofetylu	20%	20%	-	-
Tocilizumab	10% - tylko w twardzinie układowej	10%		
Cyklofosfamid	5%	2%		
Rytuksymab	2%	2%		
Dr hab. n. med. Katarzyna Lewandowska Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie				
pirfenidon	1%	1%	RDTL	Źródło*: 1,2,3,4
Brak leczenia	20%	10%	-	-
MMF	20%	20%	Nierefundowane poza chorobami układowymi	Źródło*: 5,6,7,8
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Piotrowski Kierownik Kliniki Pneumonologii UM w Łodzi				
Nintedanib	80	70	Program B.135	Spowolnienie progresji w badaniach klinicznych Sensis i Inbuild

*Źródło: 1 - Solomon, Joshua J., et al. "Safety, tolerability, and efficacy of pirfenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study." *The Lancet Respiratory Medicine* 11.1 (2023): 87-96.; 2 - Wang, Jiaqi, et al. "The efficacy and safety of pirfenidone combined with immunosuppressant therapy in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a 24-week prospective controlled cohort study." *Frontiers in Medicine* 9 (2022): 871861.; 3 - Behr, Jürgen, et al. "Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial." *The Lancet Respiratory Medicine* 9.5 (2021): 476-486.; 4 - Maher, Toby M., et al. "Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial." *The Lancet Respiratory Medicine* 8.2 (2020): 147-157.; 5 - Morisset, Julie, et al. "Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis." *Chest* 151.3 (2017): 619-625. 6 - Hamzeh, Nabeel, et al. "Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis." *Respiratory medicine* 108.11 (2014): 1663-1669.; 7 - McCoy, Sara S., et al. "Mycophenolate therapy in interstitial pneumonia with autoimmune features: a cohort study." *Therapeutics and clinical risk management* (2018): 2171-2181.; 8 - Fiddler, Christine A., et al. "Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis—A single-centre experience." *The Clinical Respiratory Journal* 13.12 (2019): 791-794.

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

6.1. Wytyczne kliniczne

W dniu 28.07.2025 roku przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej. Przeszukano następujące źródła:

- American College of Rheumatology (ACR) (<https://rheumatology.org/>)
- American College of Chest Physician (CHEST) (<https://www.chestnet.org/>)
- American Thoracic Society (ATS) (<https://www.thoracic.org>)
- British Society for Rheumatology (BSR) (<https://www.rheumatology.org.uk/>)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP) (<https://ptchp.org/>)
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR) (<https://reumatologia.ptr.net.pl/>)
- The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) (<https://www.eular.org/>)
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<https://www.sign.ac.uk/>);
- The French Society of Rheumatology/ Société Française de Rhumatologie (FSR/SFR) (<https://www.larhumatologie.fr/>)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: choroba śródmiąższowa płuc, *systemic sclerosis*, *ILD*, *SSs-ILD*, *rheumatoid arthritis (RA)*, *systemic lupus erythematosus (SLE)*, *DM*, *IIM*, *reumatoidalne zapalenie stawów*, *toczeń rumieniowaty układowy*, *wytyczne*, *rekomendacje*, *konsensus*, *guidelines*, *recommendation*, *consensus*.

Odnaleziono sześć dokumentów wytycznych klinicznych: dwa dotyczące postępowania w chorobach śródmiąższowych płuc przebiegających z włóknieniem: polskie (PTChP 2022) oraz amerykańskie (ACR/CHEST 2023), jeden dokument dotyczące leczenia śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej: amerykańskie (ATS 2024), dwa dotyczące postępowania w twardzinie układowej: europejskie (EULAR 2023) i brytyjskie (BSR 2024), a także jeden dokument dotyczący leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, uwzględniający wytyczne leczenia śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu RA (FSR 2024).

Dodatkowo odnaleziono dwa stanowiska Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) z 2025 roku wskazujące na konieczność refundacji rytuksymabu we wskazaniach off-label, tj. Stanowisko PTR dot. dostępu do innowacyjnego leczenia w chorobach reumatycznych (PTR 2025a) oraz Stanowisko PTR dot. potrzeby poszerzenia refundacji terapii stosowanych poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label) w chorobach reumatycznych (PTR 2025b).

W odnalezionych wytycznych klinicznych mykofenolan mofetylu (MMF), wskazywany jest na lek pierwszego wyboru ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa i umiarkowaną skuteczność. Cyklofosfamid stosowany jest głównie w cięższych lub szybko postępujących przypadkach, choć jego użycie wiąże się z większym ryzykiem działań niepożądanych. Tocilizumab, jako inhibitor IL-6, stanowi dodatkową opcję terapeutyczną u pacjentów z aktywnym procesem zapalnym. Ponadto, w terapii SSc-ILD zaleca się leki przeciwfibrotyczne, takie jak nintedanib oraz pirfenidon, które mogą spowalniać progresję zwiłknienia płuc.

Większość wytycznych zaleca stosowanie rytuksymabu jako skutecznej opcji terapeutycznej w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD), szczególnie u pacjentów z aktywnym zapaleniem oraz progresją zmian płucnych.

W zaleceniach ACR/CHEST 2023 dotyczących leczenia śródmiąższowej choroby płuc związanej z chorobami autoimmunologicznymi (SARD-ILD) u pacjentów z postępującą chorobą pomimo leczenia pierwszego rzutu warunkowo rekomenduje się zastosowanie mykofenolanu mofetylu, rytuksymabu, cyklofosfamidu lub nintedanibu jako opcji terapeutycznych. Rytuksymab, w praktyce klinicznej stosowany jest najczęściej jako leczenie drugiego rzutu po nieskuteczności mykofenolanu mofetylu. Coraz więcej danych wskazuje jednak, że wczesne zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z MMF może przynosić lepsze efekty niż monoterapia, co może wpłynąć na przyszłe kierunki leczenia tej grupy chorych.

Europejskie zalecenia EULAR dotyczące leczenia śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD) rekomendują stosowanie mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamidu lub rytuksymabu jako leczenia immunosupresyjnego. W przypadku progresji zmian śródmiąższowych zaleca się również nintedanib, samodzielnie lub w skojarzeniu z MMF, można też rozważyć tocilizumab.

Z kolei wytyczne ATS 2024 sugerują stosowanie rytuksymabu u pacjentów z SSc-ILD (zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość dowodów), podkreślając jego potencjalną skuteczność pomimo ograniczonych danych.

W aktualnych wytycznych dotyczących leczenia śródmiąższowych chorób płuc związanych z chorobami autoimmunologicznymi (SARD-ILD), postępowanie terapeutyczne zależy od przyczyny, charakterystyki klinicznej oraz dynamiki choroby.

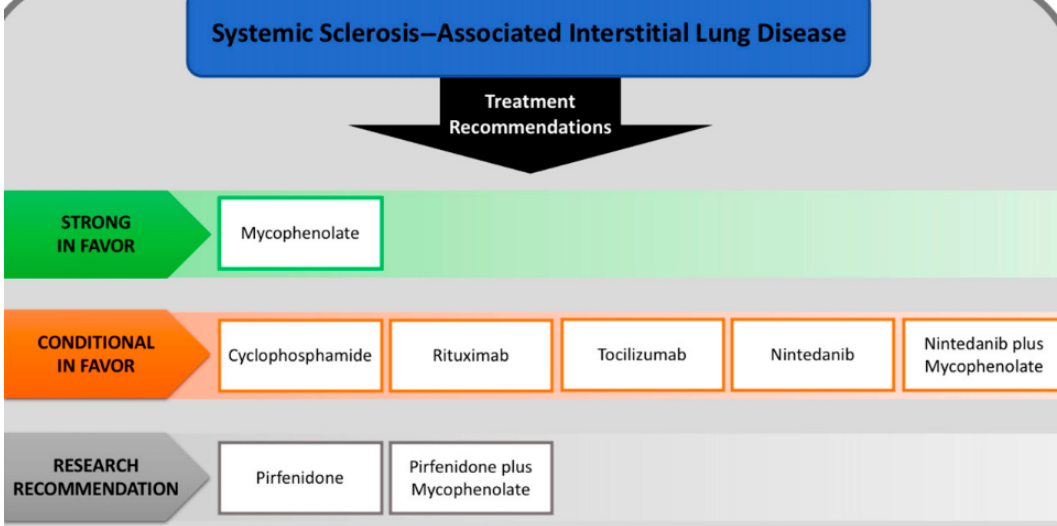
W dokumentach PTR (PTR 2025a/ PTR 2025b) wskazano na potrzebę rozszerzenia refundacji rytuksymabu o wskazania off-label, szczególnie w SLE i SSc-ILD, zgodnie z aktualną wiedzą i rekomendacjami.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej. Opis stanowisk PTR dotyczących refundacji rytuksymabu przedstawiono pod tabelą.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych klinicznych dot. ocenianego wskazania.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTChP 2022 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Polskie Towarzystwo Chorób Płuc	Wytyczne postępowania w chorobach śródmiąższowych płuc przebiegających z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD). Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc: <u>Diagnostyka:</u> 1. Sugerujemy, aby podstawą rozpoznania postępującej włókniejącej śródmiąższowej choroby płuc (PF - ILD) było nasilenie się objawów klinicznych, pogarszanie się parametrów czynnościowych płuc oraz progresja zmian w tomografii komputerowej klatki piersiowej o wysokiej rozdzielczości (jakość dowodów: bardzo niska, siła rekomendacji: warunkowa). 2. Zalecamy, aby u każdego pacjenta z włókniejącą śródmiąższową chorobą płuc dążyć do postawienia precyzyjnego rozpoznania choroby podstawowej (jakość dowodów: bardzo niska, Siła rekomendacji: silna). 3. Zalecamy, aby każdy pacjent z włókniejącą śródmiąższową chorobą płuc o nieznannej etiologii został poddany badaniom serologicznym w kierunku chorób autoimmunologicznych (jakość dowodów: bardzo niska, siła rekomendacji: silna). 4. Zalecamy, aby w diagnostyce włókniejącej śródmiąższowej choroby płuc uwzględniać opinię zespołu multidyscyplinarnego (jakość dowodów: bardzo niska, siła rekomendacji: silna). 5. Zalecamy, aby pacjent z śródmiąższową chorobą płuc inną niż idiopatyczne włóknienie płuc (IPF), który nie spełnia kryteriów fenotypu postępującego włóknienia, był monitorowany pod kątem progresji (jakość dowodów: bardzo niska, siła rekomendacji: silna). 6. Zalecamy, aby pacjenci z układowymi chorobami autoimmunologicznymi byli regularnie monitorowani pod kątem objawów śródmiąższowej choroby płuc (jakość dowodów: bardzo niska, siła rekomendacji: silna). <u>Leczenie:</u> 1. Zalecamy, aby w postępowaniu z pacjentami ze śródmiąższową chorobą płuc w przebiegu układowych chorób autoimmunologicznych uwzględniać opinię zespołu multidyscyplinarnego (jakość dowodów: bardzo niska, siła rekomendacji: silna). Fenotyp progresywnego śródmiąższowego włóknienia płucnego inny niż IPF występuje w różnych jednostkach chorobowych, takich jak zapalenie płuc z nadwrażliwości (HP- ang. <i>hypersensitivity pneumonitis</i>), autoimmunologiczne śródmiąższowe choroby płuc (AI-ILD), idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (iNSIP – ang. non-specific interstitial pneumonia) oraz nieokreślone śródmiąższowe choroby płuc (uILD). Włóknienie w PF-ILD jest często poprzedzone lub związane z aktywacją różnych ścieżek zapalnych i włóknieniowych, które mogą prowadzić do aktywacji fibroblastów i ich różnicowania w miofibroblasty, produkujące macierz zewnątrzkomórkową, co skutkuje przebudową miąższu płucnego i prowadzi do włóknienia płuc. W leczeniu tych ILD stosuje się glikokortykosteroidy lub immunosupresanty (np. cyklofosfamid, azatiopryna, mykofenolan mofetylu, rytuksymab). 2. Sugerujemy, aby pacjent z postępującą włókniejącą śródmiąższową chorobą płuc (PF-ILD) inną niż IPF był leczony terapią pierwszego rzutu dedykowaną rozpoznanej chorobie podstawowej (jakość dowodów: bardzo niska, siła rekomendacji: warunkowa). 3. Zalecamy, aby u pacjenta z postępującą włókniejącą śródmiąższową chorobą płuc (PF-ILD) inną niż IPF, w przypadku nieskuteczności terapii zalecanej w leczeniu choroby podstawowej, stosować terapię przeciwfibrotyczną nintedanibem (jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: silna). 4. Sugerujemy stosowanie leku przeciwfibrotycznego jako terapii pierwszego wyboru w określonych sytuacjach klinicznych (jakość dowodów: bardzo niska, siła rekomendacji: warunkowa). 5. Sugerujemy, aby u pacjenta z postępującą włókniejącą śródmiąższową chorobą płuc (PF-ILD) inną niż IPF rozważyć jednocześnie leczenie lekiem modyfikującym przebieg choroby oraz terapią przeciwfibrotyczną (jakość dowodów: bardzo niska, siła rekomendacji: warunkowa). 6. Zalecamy stosowanie tych samych zasad leczenia niefarmakologicznego, paliatywnego oraz kwalifikacji do przeszczepu płuca u pacjenta z postępującą włókniejącą śródmiąższową chorobą płuc inną niż IPF, jak u pacjenta z IPF (jakość dowodów: bardzo niska, siła rekomendacji: silna).

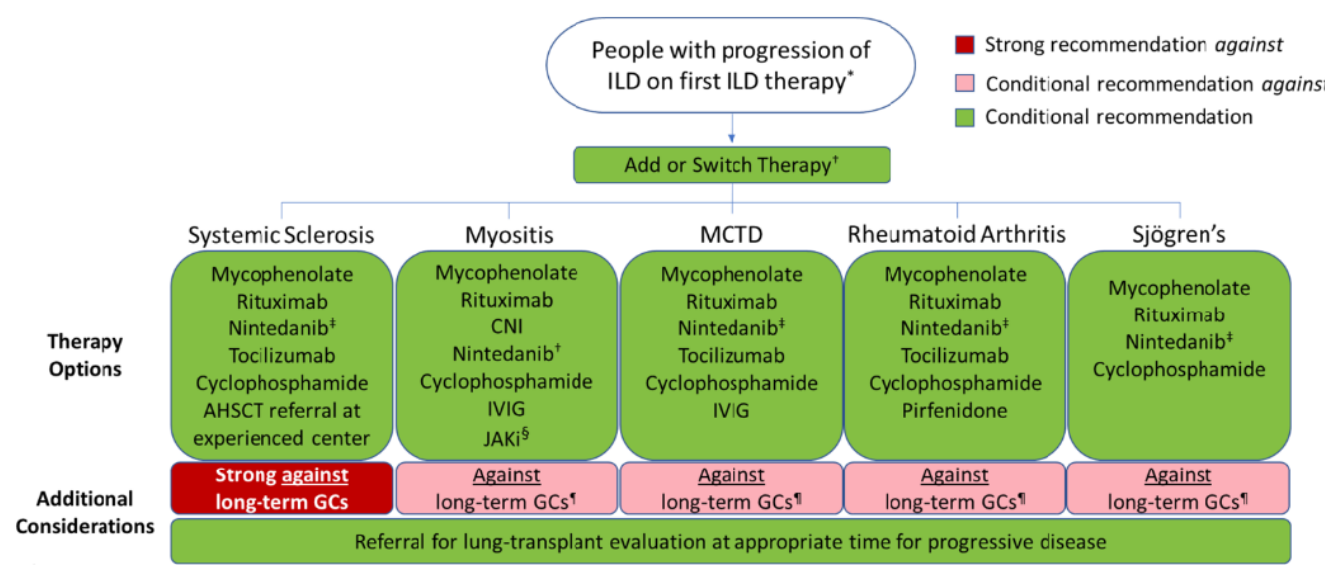
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Zalecenia zostały opracowane jako odpowiedzi na wcześniej sformułowane pytania dotyczące codziennych wyzwań diagnostycznych i terapeutycznych. Powstały na podstawie przeglądu aktualnej literatury z zastosowaniem metodologii GRADE.
ACR /CHEST 2023 (USA) <i>Konflikt interesów:</i> autorzy zgłosili konflikt interesów <i>Źródło finansowania</i>	<u>Zalecenia dotyczące postępowania w SARD-ILD:</u> Leczenie śródmiąższowej choroby płuc – pierwsza linia terapii: 1. U osób z SARD-ILD innym niż SSc-ILD warunkowo zalecamy glikokortykosteroidy jako leczenie pierwszego rzutu ILD. 2. U osób z SSc-ILD stanowczo zalecamy nie stosować glikokortykosteroidów jako leczenia pierwszego rzutu ILD. 3. U osób z SARD-ILD warunkowo zalecamy mykofenolan, azatioprynę, rytuksymab oraz cyklofosfamid jako opcje leczenia pierwszego rzutu ILD. 4. U osób z SSc-ILD oraz MCTD-ILD warunkowo zalecamy tocilizumab jako opcję leczenia pierwszego rzutu ILD. 5. U osób z SARD-ILD warunkowo zalecamy nie stosować leflunomidu, metotreksatu, inhibitorów TNF (TNFi) ani abataceptu jako opcji leczenia pierwszego rzutu ILD. 6. U osób z Sjd-ILD, IIM-ILD oraz MCTD-ILD warunkowo zalecamy nie stosować nintedanibu jako opcji leczenia pierwszego rzutu ILD. 7. U osób z SSc-ILD warunkowo zalecamy nintedanib jako opcję leczenia pierwszego rzutu ILD. 8. W przypadku osób z RA-ILD panel ekspertów nie osiągnął konsensusu, czy zalecać nintedanib jako opcję leczenia pierwszego rzutu ILD. 9. U osób z SARD-ILD warunkowo zalecamy nie stosować pirfenidonu jako opcji leczenia pierwszego rzutu ILD. 10. U osób z SARD-ILD przyjmujących mykofenolan bez dowodów na progresję ILD warunkowo zalecamy nie dodawać nintedanibu ani pirfenidonu do mykofenolanu. 11. U osób z SARD-ILD warunkowo zalecamy nie stosować upfront (od razu) kombinacji nintedanibu lub pirfenidonu z mykofenolanem zamiast samego mykofenolanu jako leczenia pierwszego rzutu ILD. 12. U osób z IIM-ILD warunkowo zalecamy inhibitory JAK jako opcję leczenia pierwszego rzutu ILD. 13. U osób z SARD-ILD innym niż IIM-ILD warunkowo zalecamy nie stosować inhibitorów JAK jako leczenia pierwszego rzutu ILD. 14. U osób z IIM-ILD warunkowo zalecamy inhibitory kalcyneuryny (CNI) jako opcję leczenia pierwszego rzutu ILD. 15. U osób z SARD-ILD innym niż IIM-ILD warunkowo zalecamy nie stosować inhibitorów kalcyneuryny jako leczenia pierwszego rzutu ILD. 16. U osób z SARD-ILD warunkowo zalecamy nie stosować dożylnego immunoglobulinu (IVIG) ani wymiany osocza jako leczenia pierwszego rzutu ILD. 17. U osób z SARD-ILD warunkowo zalecamy optymalne leczenie farmakologiczne jako pierwszą linię leczenia zamiast skierowania na przeszczep komórek macierzystych lub płuca. <u>Zalecenia dotyczące leczenia postępującej SARD-ILD pomimo leczenia pierwszego rzutu:</u> 1. U osób z postępującą SSc-ILD pomimo leczenia pierwszego rzutu zdecydowanie odradzamy stosowanie długotrwałych glikokortykosteroidów, a u osób z innymi postaciami SARD-ILD warunkowo odradzamy stosowanie długotrwałych glikokortykosteroidów. 2. U osób z postępującą SARD-ILD pomimo leczenia pierwszego rzutu warunkowo zalecamy mykofenolan mofetylu, rytuksymab, cyklofosfamid i nintedanib jako opcje terapeutyczne. 3. U osób z postępującą RA-ILD pomimo leczenia pierwszego rzutu warunkowo zalecamy dodanie pirfenidonu jako opcji leczenia. 4. U osób z postępującą SARD-ILD inną niż RA-ILD pomimo leczenia pierwszego rzutu warunkowo odradzamy dodanie pirfenidonu jako opcji leczenia. 5. U osób z postępującą SSc-ILD, MCTD-ILD i RA-ILD pomimo leczenia pierwszego rzutu warunkowo zalecamy stosowanie tocilizumabu jako opcji terapeutycznej. 6. U osób z postępującą Sjd-ILD i IIM-ILD pomimo leczenia pierwszego rzutu warunkowo odradzamy stosowanie tocilizumabu jako opcji terapeutycznej. 7. U osób z postępującą IIM-ILD pomimo leczenia pierwszego rzutu warunkowo zalecamy stosowanie inhibitorów kalcyneuryny jako opcji leczenia. 8. U osób z postępującą SARD-ILD inną niż IIM-ILD pomimo leczenia pierwszego rzutu warunkowo odradzamy stosowanie inhibitorów kalcyneuryny jako opcji leczenia. 9. U osób z postępującą IIM-ILD pomimo leczenia pierwszego rzutu warunkowo zalecamy stosowanie inhibitorów JAK jako opcji leczenia. 10. U osób z postępującą IIM-ILD i MCTD-ILD pomimo leczenia pierwszego rzutu warunkowo zalecamy dodanie immunoglobulin dożylnych (IVIG) jako opcji terapeutycznej. 11. U osób z postępującą SARD-ILD pomimo leczenia pierwszego rzutu warunkowo odradzamy stosowanie plazmaferezy jako opcji leczenia. 12. U osób z postępującą SSc-ILD pomimo leczenia pierwszego rzutu warunkowo zalecamy skierowanie do przeszczepu komórek macierzystych i/lub przeszczepu płuca. <u>Zalecenia dotyczące postępowania w SARD z szybko postępującym ILD (RP-ILD)</u> 1. U osób z SARD i RP-ILD warunkowo zalecamy pulsacyjne dożylne podawanie metyloprednizolonu jako leczenie pierwszego rzutu RP-ILD.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	2. U osób z SARD i RP-ILD warunkowo zalecamy rytuksymab, cyklofosfamid, IVIG, mykofenolan, inhibitory kalcyneuryny (CNI) oraz inhibitory JAK jako opcje leczenia pierwszego rzutu RP-ILD. 3. U osób z SARD i RP-ILD warunkowo nie zalecamy metotreksatu, leflunomidu, azatiopryny, inhibitorów TNF, abataceptu, tocilizumabu, nintedanibu, pirfenidonu ani plazmaferezy jako opcji leczenia pierwszego rzutu RP-ILD. 4. U osób z RP-ILD warunkowo zalecamy terapię skojarzoną od początku (potrójną terapię u osób z potwierdzonym lub podejrzanym MDA-5 oraz podwójną lub potrójną terapię u osób bez potwierdzonego lub podejrzanego MDA-5) zamiast monoterapii jako leczenie pierwszego rzutu. 5. U osób z SARD i RP-ILD warunkowo nie zalecamy skierowania do przeszczepu komórek macierzystych zamiast optymalnego leczenia farmakologicznego jako leczenia pierwszego rzutu RP-ILD. 6. U osób z SARD i RP-ILD warunkowo zalecamy wczesne skierowanie do przeszczepu płuc zamiast późniejszego skierowania po postępie choroby pomimo optymalnego leczenia. Wytyczne ACR powstały zgodnie z ustalonym procesem, który uwzględnia zarządzanie konfliktami interesów oraz metodologię GRADE oceniającą jakość dowodów. Zespół ekspertów (w tym reumatolog, pulmonolog, radiolog i metodolog) opracował pytania kliniczne i przeprowadził systematyczny przegląd literatury. Panel pacjentów z chorobami reumatycznymi i śródmiąższową chorobą płuc wniósł swoje doświadczenia i preferencje. Następnie eksperci i przedstawiciele pacjentów zatwierdzili rekomendacje podczas głosowania, wymagającego co najmniej 70% zgody. Rekomendacje mogą być mocne lub warunkowe, w zależności od pewności korzyści względem ryzyka.
ATS 2024 (USA) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	<u>Zalecenia terapeutyczne dotyczące leczenia SSc-ILD (śródmiaższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej):</u> 1. Sugerujemy stosowanie cyklofosfamidu w leczeniu pacjentów z SSc-ILD (zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości). 2. Zalecamy stosowanie mykofenolanu mofetylu w leczeniu pacjentów z SSc-ILD (silne zalecenie, dowody bardzo niskiej jakości). 3. Sugerujemy stosowanie rytuksymabu w leczeniu pacjentów z SSc-ILD (zalecenie warunkowe, dowody bardzo niskiej jakości). 4. Sugerujemy stosowanie tocilizumabu w leczeniu pacjentów z SSc-ILD (zalecenie warunkowe, dowody bardzo niskiej jakości). 5. Sugerujemy stosowanie nintedanibu w leczeniu pacjentów z SSc-ILD (zalecenie warunkowe, dowody bardzo niskiej jakości). 6. Sugerujemy stosowanie połączenia nintedanibu i mykofenolanu mofetylu w leczeniu pacjentów z SSc-ILD (zalecenie warunkowe, dowody bardzo niskiej jakości). 7. Zalecamy dalsze badania nad bezpieczeństwem i skutecznością pirfenidonu w leczeniu pacjentów z SSc-ILD. 8. Zalecamy dalsze badania nad bezpieczeństwem i skutecznością terapii skojarzonej pirfenidon plus mykofenolan mofetylu w leczeniu pacjentów z SSc-ILD. Wytyczne zostały opracowane zgodnie z procesem tworzenia wytycznych ATS i są zgodne ze standardami National Academy of Medicine dotyczącymi wiarygodnych wytycznych. Rekomendacje zostały oparte na systematycznych przeglądach opublikowanych danych naukowych, ocenianych z wykorzystaniem podejścia GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation)  Podsumowanie zaleceń terapeutycznych dla pacjentów z twardziną układową ze śródmiąższową chorobą płuc (SSc-ILD).
EULAR 2023 (Europa)	<u>Zalecenia EULAR dotyczących leczenia twardziny układowej.</u> Zajęcie narządowe – ILD: 1. Należy rozważyć zastosowanie mykofenolanu mofetylu (MMF), cyklofosfamidu lub rytuksymabu w leczeniu SSc-ILD (poziom zalecenia: 1A – silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów)

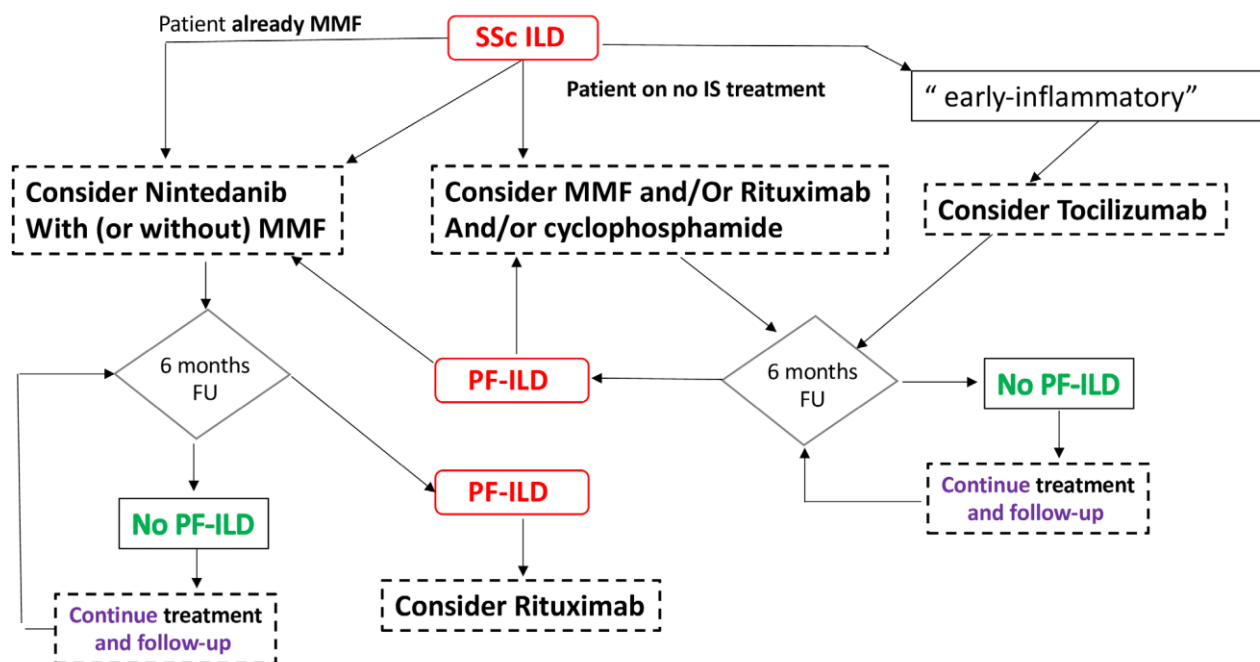
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> badanie zostało sfinansowane z grantu EULAR na opracowanie zaleceń – QoC 010.	- Należy rozważyć zastosowanie nintedanibu, samodzielnie lub w skojarzeniu z MMF, w leczeniu SSc-ILD (poziom zalecenia: 1A – silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów) - Należy rozważyć zastosowanie tocilizumabu w leczeniu SSc-ILD (poziom zalecenia: 1B – silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów). Wytyczne EULAR powstały zgodnie ze standardowymi procedurami operacyjnymi EULAR, które obejmują powołanie międzynarodowej grupy ekspertów, zastosowanie techniki nominalnej grupy do zdefiniowania kluczowych pytań, przeprowadzenie systematycznego przeglądu literatury oraz iteracyjne opracowanie i zatwierdzenie zaleceń poprzez dyskusję i głosowanie w celu osiągnięcia konsensusu.
BSR 2024 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> British Society for Rheumatology	<u>Brytyjskie wytyczne BSR (British Society for Rheumatology) dotyczące postępowania w twardzinie układowej:</u> Zalecenia dotyczące oceny i monitorowania SSc-ILD: - Wszystkie osoby z twardziną układową powinny zostać ocenione pod kątem obecnościILD poprzez wyjściową tomografię komputerową klatki piersiowej o wysokiej rozdzielczości (HRCT) oraz badania czynnościowe płuc (PFTs), obejmujące spirometrię i badanie transferu gazów. (1B, 97% zgodności) - W przypadku potwierdzonego SSc-ILD, badania czynnościowe płuc należy powtarzać co 3–6 miesięcy w pierwszych 3–5 latach od rozpoznania, a następnie rozważyć ich wykonywanie co 6–12 miesięcy. (1B, 96%) - HRCT klatki piersiowej należy powtórzyć, jeśli dochodzi do pogorszenia objawów lub wyników badań czynnościowych płuc, w celu oceny progresji choroby i wykluczenia innych przyczyn pogorszenia. Można również rozważyć powtórzenie HRCT po 1–3 latach w celu porównania z badaniem wyjściowym lub przed wprowadzeniem leczenia. (2B, 97%) Zalecenia dotyczące leczenia SSc-ILD: - Leczenie powinno być ustalane na podstawie czynników ryzyka rozległej lub postępującejILD, takich jak: niedawna diagnoza SSc, postać rozlana skóry, podwyższone markery zapalne, obecność przeciwciał przeciw topoizomerazie I (ATA), rozległość zmian w TK i zaburzenia czynności płuc wraz z oceną przebiegu choroby w czasie. Wybór leczenia powinien być świadomy i uzgodniony z pacjentem. (1B, 99%) - MMF (mykofenolan mofetylu) jest zalecany jako leczenie pierwszego rzutu. Rytuksymab lub cyklofosfamid dożylnie mogą być alternatywą. (1B, 97%) - Tocilizumab może być rozważany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z wczesną postacią rozlanej twardziny skórnej (dcSSc), podwyższonymi markerami zapalnymi i obecnością ATA, niezależnie od rozległości zmianILD w TK. (1A, 92%) Rytuksymab lub tocilizumab można dodać do leczenia podstawowego (np. MMF) jako terapię ratunkową u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią. (2C, 96%) - Nintedanib jest zalecany u pacjentów z postępującym włóknieniem płuc pomimo leczenia immunosupresyjnego, zależnie od tolerancji. Można go także rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z MMF u pacjentów z rozległym włóknieniem. (1B, 98%) - Należy rozważyć zmniejszenie lub odstawienie leczenia immunosupresyjnego u pacjentów z ciężkim włóknieniem i nawracającymi infekcjami, szczególnie u osób starszych i słabych. U takich chorych nintedanib może być stosowany jako monoterapia, szczególnie w przypadku zaawansowanego włóknienia (np. rozstrzenie oskrzeli z pociągania, plastry miodu). (2C, 95%) - Leczenie wspomagające jest istotne i obejmuje: rehabilitację oddechową, leczenie zakażeń, refluku żołądkowo-przelykowego, wsparcie żywieniowe, tlenoterapię w spoczynku lub podczas wysiłku (tlenoterapię długoterminową i/lub przenośną). (1C, 99%) - Zaleca się szczepienia przeciwko SARS-CoV-2, grypie, pneumokokom i półpaścowi, a także należy rozważyć profilaktykę antybiotykową w przypadku nawracających infekcji i profilaktykę Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP), szczególnie przy stosowaniu rytuksymabu i leczeniu skojarzonym. (2B, 99%) - W wybranych przypadkach należy rozważyć kwalifikację do przeszczepu płuc, choć współistniejące choroby, zwłaszcza zajęcie przełyku, mogą ograniczać kwalifikację. (2C, 96%) Wytyczne opracowano zgodnie z protokołem BSR dotyczącym tworzenia wytycznych klinicznych, wykorzystując metodologię AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II). Jakość dowodów (wg GRADE): A – wysoka jakość, B – umiarkowana jakość, C – niska lub bardzo niska jakość. Siła zalecenia: 1 – silne zalecenie, 2 – zalecenie warunkowe (do rozważenia) Poziom zgodności (SoA – Strength of Agreement) wśród członków grupy roboczej ds. wytycznych (GWG), wyrażony w procentach.
FSR 2024 (Francja)	<u>Aktualizacja 2024 zaleceń Francuskiego Towarzystwa Reumatologicznego dotyczących rozpoznawania i leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS)</u> RA-ILD (śródmiażdżowa choroba płuc w przebiegu RA): - Reumatolog powinien systematycznie badać pacjenta pod kątem objawów płucnych (kaszel, duszność, zmiany osłuchowe, palce pałeczkowate). silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów). - W przypadku objawów płucnych należy wykonać TK klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości. Rutynowe badania obrazowe nie są zalecane bez objawów. (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów). - Leczenie RA-ILD powinno być prowadzone we współpracy z pulmonologiem. Badania czynnościowe płuc (w tym DLCO) co 6–12 miesięcy. (silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów). - Stosowanie MTX u pacjentów z RA-ILD jest możliwe. (silna rekomendacja, niska do umiarkowanej jakości dowodów). - Jeśli potrzebny jest tDMARD u pacjenta z RA-ILD, preferowanymi lekami są abatacept lub rytuksymab. (rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EULAR 2019 (Europa)	Rekomendacje EULAR dotyczące leczenia zespołu Sjögrena za pomocą terapii miejscowych i systemowych Leki biologiczne, które celują w limfocyty B, mogą być rozważane u osób z ciężką i nawracającą postacią choroby układowej. Leki biologiczne to rodzaj leków wytwarzanych z białek. Działają one na konkretne komórki lub cząsteczki w organizmie i pomagają zmniejszyć stan zapalny. Leki takie jak rytuksymab czy belimumab mogą być stosowane u pacjentów z ciężkimi objawami zespołu Sjögrena, które nawracają pomimo stosowania innych terapii. PULMONARY INVOLVEMENT Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z pierwotnym zespołem Sjögrena (pSjS) z zajęciem narządowym – zajęcie płuc (ILD). CyC: cyclofosamid, GC – glikokortykosteroidy, RTX- rytuksymab

Skróty: PF-ILD – postępująca włókniejąca śródmiąższowa choroba płuc; IPF – idiopatyczne włóknienie płuc; AI-ILD - autoimmunologiczne śródmiąższowe choroby płuc; SARD-ILD - śródmiąższowa choroba płuc związana z układową autoimmunologiczną chorobą reumatyczną; SSc-ILD - śródmiąższowa choroba płuc związana z twardziną układową; MCTD-ILD - śródmiąższowa choroba płuc związana z mieszaną chorobą tkanki łącznej; SjD-ILD - śródmiąższowa choroba płuc związana z zespołem Sjögrena (SjD); IIM-ILD - śródmiąższowa choroba płuc związana z idiopatycznymi zapaleniami mięśni (IIM); RA-ILD - śródmiąższowa choroba płuc związana z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS); RP-ILD – szybko postępująca śródmiąższowa choroba płuc; MMF – mykofenolan mofetylu; PFTS- badania czynnościowe płuc; dcSSc – twardzina układowa o przebiegu rozsianym; tDMARD – celowany lek modyfikujący przebieg choroby reumatycznej; RTX – rytuksymab; GC – glikokortykosteroidy; CyC – cyclofosamid



Rysunek 2. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku postępu SARD-ILD pomimo leczenia pierwszego rzutu (ARC / CHEST 2023).



Rysunek 3. Schemat postępowania terapeutycznego dotyczących leczenia śródmiąższowej choroby płuc (ILD) w przebiegu twardziny układowej (SSc). (EULAR 2023).

ILD – śródmiąższowa choroba płuc, IS – leczenie immunosupresyjne, MMF – mykofenolan mofetylu, PF – postępujące włóknienie (progressive fibrosis), SSc – twardzina układowa (systemic sclerosis)

PTR 2025a

PTR wskazuje, że rytuksymab (nazwy handlowe: Mabthera³, Riximyo, Ruxience) jest jednym z 21 leków innowacyjnych objętych refundacją w programach lekowych od 1 stycznia 2025 r. Dostęp do leczenia w Polsce powinien poszerzyć się o nowe substancje czynne i wskazania kliniczne (...) Podkreślono potrzebę objęcia refundacją rytuksymabu w ramach zastosowań off-label, zwłaszcza w przypadku toczenia rumieniowatego układowego (SLE) oraz śródmiąższowej choroby płuc (ILD) w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD) i innych układowych chorób tkanki łącznej. Pomimo że rytuksymab znajduje się na liście refundacyjnej, jego dostępność we wspomnianych wskazaniach nadal jest ograniczona, co zdaniem PTR powinno zostać uregulowane w oparciu o aktualną wiedzę medyczną i rekomendacje międzynarodowe (np. EULAR, ACR).

PTR 2025b

W stanowisku przedstawiono perspektywę PTR na temat dostępności do terapii off-label w leczeniu chorób reumatycznych w Polsce. Zwrócono uwagę na to, że mimo postępu w dostępie do innowacyjnych terapii, wciąż istnieją obszary, w których możliwa byłaby poprawa – zwłaszcza w kontekście leków klasycznych oraz niektórych terapii biologicznych. Zwrócono uwagę, że wszystkie klasyczne leki przeciwreumatyczne są refundowane we wszystkich wskazaniach, w których są stosowane w praktyce klinicznej. Niektóre leki mają ograniczoną refundację, a inne, takie jak hydroksychlorochina dotychczas w ogóle nie zostały objęte refundacją. Towarzystwo sugeruje, że warto rozważyć rozszerzenie refundacji m.in. dla mykofenolanu mofetylu w śródmiąższowej chorobie płuc towarzyszącej układowym chorobom tkanki łącznej.

PTR wskazuje na konieczność rozważenia refundacji leków biologicznych poza aktualnie zarejestrowane wskazania, zwłaszcza w przypadkach, gdzie istnieją dowody na ich skuteczność i są one uwzględnione w międzynarodowych rekomendacjach. Proponowane rozszerzenia obejmują:

- **rytuksymab**, m.in. w leczeniu toczenia rumieniowatego (SLE), śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD) oraz w innych układowych chorobach tkanki łącznej związanych z włóknieniem płuc;
- tocilizumab – również w leczeniu SSc-ILD oraz w innych schorzeniach, takich jak mieszana choroba tkanki łącznej (MCTD).

Zaznaczono, że dla obu tych leków refundacją objęte są już leki biopodobne, co może ułatwić ewentualne poszerzenie dostępnych wskazań.

³ Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 17.06.2025 r. produkt leczniczy Mabthera nie jest refundowany; na Obwieszczeniu MZ znajduje się dodatkowo produkt leczniczy Truxima;

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania rytuksymabu we wskazaniu pozarejestacyjnym leczenie śródmiąższowej choroby płuc przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>,
- Anglia - <https://www.england.nhs.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>, <https://awttc.nhs.wales/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.health.gov.au>, <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.08.2025 przy zastosowaniu słów kluczowych: *rituximab*, *interstitial lung disease*, *systemic sclerosis*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono walijskie rekomendacje z lat 2019-2024 (AWTTC 2019-2024) oraz rekomendację angielską NHS 2017.

Walijska agencja AWTTC w 2019 roku dopuściła zastosowanie rytuksymabu w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc, ale jako terapię ratunkową i poza oficjalnym wskazaniem rejestracyjnym, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów klinicznych i po wyczerpaniu innych metod leczenia (jako opcja drugiego lub trzeciego rzutu). W latach 2020-2024 AWTTC podtrzymywała swoją pierwotną decyzję ze względu na brak nowych istotnych dowodów, które zmieniłyby wcześniejszą decyzję. Każdorazowo podkreślano ograniczenia dowodów i konieczność dalszej obserwacji wyników leczenia w codziennej praktyce klinicznej.

Natomiast NHS England uznało, że rytuksymab nie powinien być rutynowo finansowany w leczeniu choroby tkanki łącznej związanej ze śródmiąższową chorobą płuc przede wszystkim ze względu na niskiej jakości dowody, niepewność co do skuteczności i bezpieczeństwa oraz brak danych o opłacalności leczenia.

Tabela 8. Rekomendacje refundacyjne dla rytuksymabu w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWTTC 2019-2024 (Walia)	Leczenie włóknistej śródmiąższowej choroby płuc (bez idiopatycznego włóknienia płuc) związanej z chorobą tkanki łącznej lub idiopatycznym włókniejącym nieswoistym śródmiąższowym zapaleniem płuc	Wales Medicines Assessment Group uznała rytuksymab za opcję drugiego lub trzeciego rzutu w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc (oprócz idiopatycznego włóknienia płuc) związanej z chorobą tkanki łącznej lub idiopatycznym włókniejącym nieswoistym śródmiąższowym zapaleniem płuc pod warunkiem, że wcześniejsze terapie okazały się nieskuteczne. Rytuksymab (stosowany jako off-label) można rozważyć, jeśli stwierdzona została progresja oraz po ocenie multidyscyplinarnego zespołu chorób śródmiąższowych. Progresja definiowana jest jako: • 10% spadek przewidywanej pojemności życiowej (FVC) w terapii pierwszego lub drugiego rzutu w ciągu 12 miesięcy lub • 5% spadek przewidywanego współczynnika transferu dla tlenu węgla (TLCO) w terapii pierwszego lub drugiego rzutu w ciągu 12 miesięcy, lub • istotne radiologiczne dowody progresji choroby w trakcie terapii pierwszego lub drugiego rzutu w ciągu 12 miesięcy. Zalecany schemat dawkowania rytuksymabu to 1000 mg, a następnie druga dawka 1000 mg podawana dwa tygodnie później we wlewie dożylnym. W ciągu pierwszych 12 miesięcy można podać kolejną dawkę 1 g, a następnie co roku, w zależności od reakcji pacjenta.
NHS 2017 (Anglia)	Rytuksymab w leczeniu choroby tkanki łącznej związanej ze śródmiąższową chorobą płuc	Z uwagi na ograniczone, niskiej jakości dowody, niepewność co do skuteczności i bezpieczeństwa oraz brak danych o opłacalności leczenia, NHS England zdecydowało, że rytuksymab nie powinien być rutynowo finansowany w leczeniu CTD-ILD. Dostępne dowody to przede wszystkim serie przypadków oraz opisy przypadków, które sugerują, że rytuksymab może poprawiać funkcję płuc, obraz TK, objawy skórne i jakość życia u pacjentów, którzy nie reagują na standardowe leczenie. Odnotowano poprawę w testach funkcji płuc (FVC, DLCO) ale badania były niewielkie i niekontrolowane. Rekomendacja zostanie poddana rewizji, jeśli pojawią się nowe dane.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline *via* Pubmed, Embase *via* Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających rytuksymab w leczeniu chorób śródmiąższowych płuc przebiegających z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD) w przebiegu chorób tkanki łącznej lub związanych z twardziną układową (SSc-ILD). Wyszukiwanie przeprowadzono 30.07.2025 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 12.1 niniejszego raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z chorobą śródmiąższową płuc (ILD): - przebiegającą z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD) w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej - związaną z twardziną układową (SSc-ILD)	-
Interwencja	Rytuksymab	-
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności, jakości życia oraz bezpieczeństwa	-
Typ badań	W pierwszej kolejności dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA dla skuteczności eksperymentalnej i skuteczności praktycznej.	Publikacje pogładowe i przeglądy niesystematyczne, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, listy do redakcji
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski

7.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego przeglądu włączono:

- dowody dotyczące zastosowania rytuksymabu w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc związanej z chorobami tkanki łącznej (CTD-ILD) w porównaniu do terapii konwencjonalnej:
 - 2 metaanalizy
 - Wang 2022: do przeglądu włączono 28 badań, z czego 17 badań (3 RCT, 14 obserwacyjnych) poddano metaanalizie.
 - Xing 2021: do przeglądu włączono 6 badań. w tym 2 badania RCT
 - 1 badanie RCT: Maher 2023, nieuwzględnione w w/w metaanalizach (opublikowane po dacie ich powstania), mające na celu porównanie działania terapeutycznego rytuksymabu i cyklofosfamidu u pacjentów z ciężką lub postępującą śródmiąższową chorobą płuc w przebiegu CTD.
- dowody dotyczące zastosowania rytuksymabu w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową (SSc – ang. systemic sclerosis) w porównaniu do terapii konwencjonalnej:
 - 2 metaanalizy
 - Jang 2025: do przeglądu włączono 6 badań, w tym 2 badania RCT
 - Marcea 2024: do przeglądu włączono 3 badania RCT

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych ani badań RCT dotyczących porównania rytuksymabu z tocilizumabem lub z nintedanibem.

Leczenie śródmiąższowej choroby płuc związanej z chorobami tkanki łącznej (CTD-ILD)

Wang 2022

Do przeglądu Wang 2022 włączono 17 badań, w których łącznie analizowano dane 827 pacjentów. Mediana wieku pacjentów wynosiła 53,05 roku, z czego 67,04% stanowiły kobiety. Liczba pacjentów z CTD-ILD w poszczególnych badaniach wahała się od 9 do 70 osób. Okresy obserwacji wynosiły od 0,5 do 5 lat. Rytuksymab był porównywany z terapią konwencjonalną, obejmującą mykofenolan mofetylu (MMF), cyklofosfamid (CYC) lub azatioprynę (AZA), w przeglądzie nie podano informacji o dawkowaniu. Ocena efektów klinicznych we włączonych badaniach obejmowała parametry czynnościowe płuc (FVC % predykowane, DLCO % predykowane) oraz objawy kliniczne i skórne (np. MRSS w SSc).

Xing 2021

W metaanalizie Xing 2021 w poszczególnych badaniach liczba pacjentów wynosiła od 14 do 60 osób. Okresy obserwacji w badaniach wynosiły od 6 do 24 miesięcy. Najczęściej podawano rytuksymab w postaci cykli składających się z 4 cotygodniowych infuzji dawki 375 mg/m² (od 1 do 5 cykli) lub jako 2 dawki po 1000 mg podane w 0 i 2 tygodniu. Jako terapie kontrolne stosowano glikokortykosteroidy, cyklofosfamid (CYC), azatioprynę (AZA), metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF), hydroksychlorochinę (HCQ), a także inne leki immunosupresyjne. Ocena efektów klinicznych dotyczyła oceny parametrów czynnościowych płuc (FVC % predykowane, DLCO % predykowane) oraz objawów klinicznych i skórnych (np. MRSS w SSc).

Poniższe tabele prezentują badania włączone do poszczególnych przeglądów.

Tabela 10. Badania włączone do przeglądu Wang 2022 i Xing 2021.

Autor (rok)	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Jednostka chorobowa	Wang 2022	Xing 2021
Andersson, 2015	Retrospektywne	34	AS	+	
Atienza-Mateo, 2020	Retrospektywne	26	Ch. autoimm.	+	
Chartrand, 2016	Retrospektywne	24	CTD	+	
Chen, 2016	Retrospektywne	10	pSS	+	
Daoussis, 2010	RCT	14	SSc	+	+
Daoussis, 2017	Retrospektywne	33	SSc	+	+
Doyle, 2018	Retrospektywne	25	AChZS	+	
Druce, 2017	Prospektywne	42	RZS	+	
Duarte, 2019	Retrospektywne	26	RZS	+	
Ebata, 2019	Retrospektywne	9	SSc	+	+
Fitzgerald, 2015	Retrospektywne	10	CTD	+	
Fratlicelli, 2018	Retrospektywne	18	SSc	+	
Fui, 2020	Prospektywne	14	RZS	+	+
Jordan, 2015	Prospektywne	63	SSc	+	
Keir, 2014	Retrospektywne	33	CTD	+	
Kelly, 2020	Retrospektywne	37	RZS	+	
Lafyatis, 2009	RCT	15	SSc	+	
Langlois, 2020	Retrospektywne	28	AChZS	+	
Lepri, 2016	Retrospektywne	44	SSc, MCTD, AS	+	
Mao, 2020	Retrospektywne	11	PM/DM	+	
Narvaez, 2020	Retrospektywne	31	RZS	+	
Occhipinti, 2019	Retrospektywne	31	SSc	+	
Robles-Perez, 2020	Retrospektywne	18	CTD	+	
Sari, 2017	Retrospektywne	14	SSc	+	
Sharp, 2016	Retrospektywne	24	CTD	+	

Autor (rok)	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Jednostka chorobowa	Wang 2022	Xing 2021
Sircar, 2018	RCT	30	dcSSc	+	+
Suzana, 2015	Retrospektywne	18	SSc		+
Vadillo, 2020	Prospektywne	31	RZS	+	
Vikse, 2019	Retrospektywne	70	CTD	+	
Yusof, 2017	Retrospektywne	56	RZS	+	

Skróty: AChZS – zespół antysyntetazowy (ang. AS, anti-synthetase syndrome), CTD – choroba tkanki łącznej (ang. CTD, connective tissue disease), dcSSc – postać rozlana twardziny układowej (ang. dcSSc, diffuse cutaneous systemic sclerosis), ILD – śródmiąższowa choroba płuc (ang. ILD, interstitial lung disease), IS – leki immunosupresyjne (ang. IS, immunosuppressants), MCTD – mieszana choroba tkanki łącznej (ang. MCTD, mixed connective tissue disease), PM/DM – zapalenie wielomięśniowe / skórno-mięśniowe (ang. PM/DM, polymyositis/dermatomyositis), pSS – pierwotny zespół Sjögrena (ang. pSS, primary Sjögren's syndrome), RCT – randomizowane badanie kontrolowane (ang. RCT, randomized controlled trial), SSc – twardzina układowa (ang. SSc, systemic sclerosis), RZS – reumatoidalne zapalenie stawów (ang. RA, rheumatoid arthritis).

Leczenie śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową (SSc)

Tabela 11. Badania włączone do przeglądu Jang 2025.

Badanie	Czas obserwacji i populacja	Schemat leczenia RTX	Punkty końcowe
Daoussis 2010 (RCT)	<u>Czas obserwacji:</u> 12 mies. <u>Populacja badana:</u> RTX: 8 Kontrola: 6; PD, CYC, MM	4 rundy RTX po 375 mg/m ² podawane co tydzień, w miesiącach 0 i 6.	Pierwszorzędowy: - zmiany w FVC - zmiany w DLCO (w % wartości należnej) - zmiana mRSS (ang. Modified Rodnan Skin Score) Drugorzędowy: - odkładanie kolagenu w skórze i naciek limfocytarny, - wyniki badania HRCT, - rozpuszczalne markery surowicze, - ogólne upośledzenie funkcjonalne
Sircar 2018 (RCT)	<u>Czas obserwacji:</u> 6 mies. <u>Populacja badana:</u> RTX 30 Kontrola: 30; CYC	2 dawki po 1000 mg RTX podawane w dniu 0 i 15, powtórzone po 6 miesiącach.	Pierwszorzędowy: - zmiana FVC (w % wartości należnej) Drugorzędowy: - zmiana FVC (w litrach), - mRSS, - test 6-minutowego marszu (6MWT), - skala Medsgera, - nadciśnienie płucne (nowo rozpoznane lub postępujące), - zdarzenia niepożądane
Jordan 2015 (Obserwacyjne)	<u>Czas obserwacji:</u> 7 mies. <u>Populacja badana:</u> 25 pacjentów w grupie RTX i kontrolnej dla mRSS oraz 9 vs. 9 dla FVC Dopasowana grupa kontrolna z bazy EUSTAR	2 × RTX 1000 ⁴ mg w 2 tyg.	Pierwszorzędowy: - zmiana wskaźnika mRSS Drugorzędowy: - zmiana FVC (w % wartości należnej)
Daoussis 2017 (Obserwacyjne)	<u>Czas obserwacji:</u> Do 7 lat <u>Populacja badana:</u> RTX:33 Kontrola: 18; AZA, MMF, MTX	4 rundy RTX po 375 mg/m ² podawane co tydzień, w miesiącach 0 i 6.	Pierwszorzędowy: - zmiana mRSS (24 tydz.) Drugorzędowy: - zmiana FVC i DLCO (% przew.), - progresja radiologiczna, - zmiana HAQ-DI, - działania niepożądane

⁴ W metaanalizie błędnie podano dawkę 100 mg, w publikacji źródłowej dawka wynosi 1000 mg.

Badanie	Czas obserwacji i populacja	Schemat leczenia RTX	Punkty końcowe
Ebata 2018 (Retrospektywne)	<u>Czas obserwacji:</u> Do 24 mies. <u>Populacja badana:</u> RTX:9 Kontrola: 30; CYC	Do 3 kursów, każdy: 4 rundy RTX po 375 mg/m ² podawane co tydzień.	Pierwszorzędowy: • zmiana mRSS (24 tydz.) Drugorzędowe: • zmiana FVC i DLCO (% przew.), • progresja radiologiczna (zaciemnienia), • SF-36, HAQ-DI, • działania niepożądane
Yilmaz 2021 (Retrospektywne)	<u>Czas obserwacji:</u> Do 24 mies. <u>Populacja badana:</u> RTX: 27 Kontrola: 34; CYC	RTX 500–1000 mg podawany w odstępie 2 tygodni, w miesiącach 0 i 6.	zmiana FVC i DLCO

Skróty: DLCO – zdolność dyfuzji płuc dla tlenu węgla (ang. DLCO, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide), FVC – natężona pojemność życiowa płuc (ang. FVC, forced vital capacity), RTX – rytuksymab, PD – prednizon, MMF – mykofenolan mofetylu

Tabela 12. Badania włączone do przeglądu Marcea 2024.

Badanie	Populacja badania	Schemat leczenia RTX	Punkty końcowe
Daoussis 2010 (RCT)	<u>Czas obserwacji:</u> 12 mies. SSc-ILD < 2 lata <u>Populacja badana:</u> Grupa RTX: 8 Grupa kontrolna: 6; PD, CYC, MM	RTX: 375 mg/m ² raz w tygodniu przez 4 tygodnie, powtórzone w 24 tygodniu	Pierwszorzędowy zmiana FVC (% przew.) i DLCO (% przew.), progresja radiologiczna (HRCT) Drugorzędowe: zmiana mRSS (24 tydz.), HAQ-DI, kolagen w skórze, działania niepożądane
Boonstra 2017 (RCT)	<u>Czas obserwacji:</u> Do 24 mies. <u>Populacja badana:</u> Grupa RTX: 8 Grupa kontrolna: 8; Placebo	RTX: 1000 mg w 0., 2. i 24. Tygodniu	Pierwszorzędowy: zmiana mRSS (24 tydz.) Drugorzędowe: zmiana FVC i DLCO (% przew.), progresja radiologiczna, zmiana HAQ-DI, działania niepożądane
Ebata 2021 (RCT)	<u>Czas obserwacji:</u> Do 24 mies. <u>Populacja badana:</u> Grupa RTX: 28 Grupa kontrolna: 26, CYC	RTX: 375 mg/m ² raz w tygodniu przez 4 tygodnie	Pierwszorzędowy: zmiana mRSS (24 tydz.) Drugorzędowe: zmiana FVC i DLCO (% przew.), progresja radiologiczna (zaciemnienia), SF-36, HAQ-DI, działania niepożądane

Skróty: DLCO – zdolność dyfuzji płuc dla tlenu węgla (ang. DLCO, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide), FVC – natężona pojemność życiowa płuc (ang. FVC, forced vital capacity), RTX – rytuksymab, PD – prednizon, MMF – mykofenolan mofetylu

Tabela 13. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia	Punkty końcowe
Maher 2023 Konflikt interesów <i>Autorzy zgłosili konflikt intersów</i> Źródła finansowania <u>Sponsor:</u> Royal Brompton and Harefield NHS Trust <u>Finansowanie:</u> Efficacy and Mechanism Evaluation Program (MRC i NIHR), nr referencyjny EME 11/116/03 NIHR Clinician Scientist Fellowship (CS-2013-13-017) – wsparcie dla TMM	Podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne fazy 2b. Typ hipotezy: superiority <u>Okres obserwacji:</u> 48 tyg. <u>Czas trwania badania:</u> 1 grudnia 2014 do 31 marca 2020 <u>Interwencja:</u> Rytuksymab: n=51	<u>Kryteria włączenia:</u> 1. Wiek od 18 do 80 lat w momencie wizyty kwalifikacyjnej (wizyta 1). 2. Rozpoznana choroba tkanki łącznej (CTD), zgodnie z międzynarodowo uznanymi kryteriami diagnostycznymi, w jednej z poniższych kategorii: • Twardzina układowa, • Idiopatyczne zapalenie mięśni, w tym zapalenie wielomięśniowe i zapalenie skórno-mięśniowe, • Mieszana choroba tkanki łącznej 3. Ciężka i/lub postępująca śródmiąższowa choroba płuc (ILD) związana z chorobą tkanki łącznej. 4. Wykonane badanie HRCT klatki piersiowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed wizytą kwalifikacyjną.	Pierwszorzędowy: • Bezwzględna zmiana FVC Drugorzędowe: • Zmiana DLCO względem wartości wyjściowej • Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowej • Zmiana globalnej aktywności choroby względem wartości wyjściowej • Przeżycie wolne od progresji

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia	Punkty końcowe
<i>British Lung Foundation Chair in Respiratory Research (C17-3) – wsparcie dla TMM</i> <i>Action for Pulmonary Fibrosis Mike Bray Fellowship – wsparcie dla PLM</i>	Cyklofosamid: n=50	5. Decyzja lekarza prowadzącego o zastosowaniu dożylnego cyklofosfamidu w leczeniu ILD (np. pogarszające się objawy, spadek parametrów czynności płuc, pogorszenie wymiany gazowej lub zaawansowane zmiany w obrazie HRCT). 6. W przypadku pacjentów z twardziną zakłada się, że spełniają oni kryteria rozległej choroby śródmiąższowej według definicji Goh et al. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1. Wiek poniżej 18 lat lub powyżej 80 lat. 2. Wcześniejsze leczenie rytuksymabem i/lub dożylnym cyklofosfamidem 3. Nadwrażliwość na rytuksymab, cyklofosamid lub ich składniki. 4. Znaczące choroby współistniejące (w ocenie badacza), m.in. niewydolność serca, wątroby lub nerek. 5. Współistniejąca obturacyjna choroba płuc (np. astma, POChP, rozedma) z FEV1/FVC < 70% przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela. 6. Znaczne ryzyko powikłań infekcyjnych po immunosupresji, w tym: • zakażenie HIV lub inne zespoły niedoboru odporności (np. hipogammaglobulinemia), • podejrzenie lub potwierdzone, nieleczone gruźlica, • wirusowe zapalenie wątroby. 7. Infekcja wymagająca antybiotykoterapii w ciągu 4 tygodni przed wizytą 1. 8. Niewyjaśnione objawy neurologiczne sugerujące postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML) – objawy neurologiczne związane z chorobą tkanki łącznej nie wykluczają udziału. 9. Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 8 tygodni przed wizytą 1. 10. Immunosupresja (z wyjątkiem kortykosteroidów) w ciągu 2 tygodni przed randomizacją. 11. Ciąża lub karmienie piersią; kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej antykoncepcji. 12. Niewyjaśniony krwiomocz lub przebyty rak pęcherza moczowego	• Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane

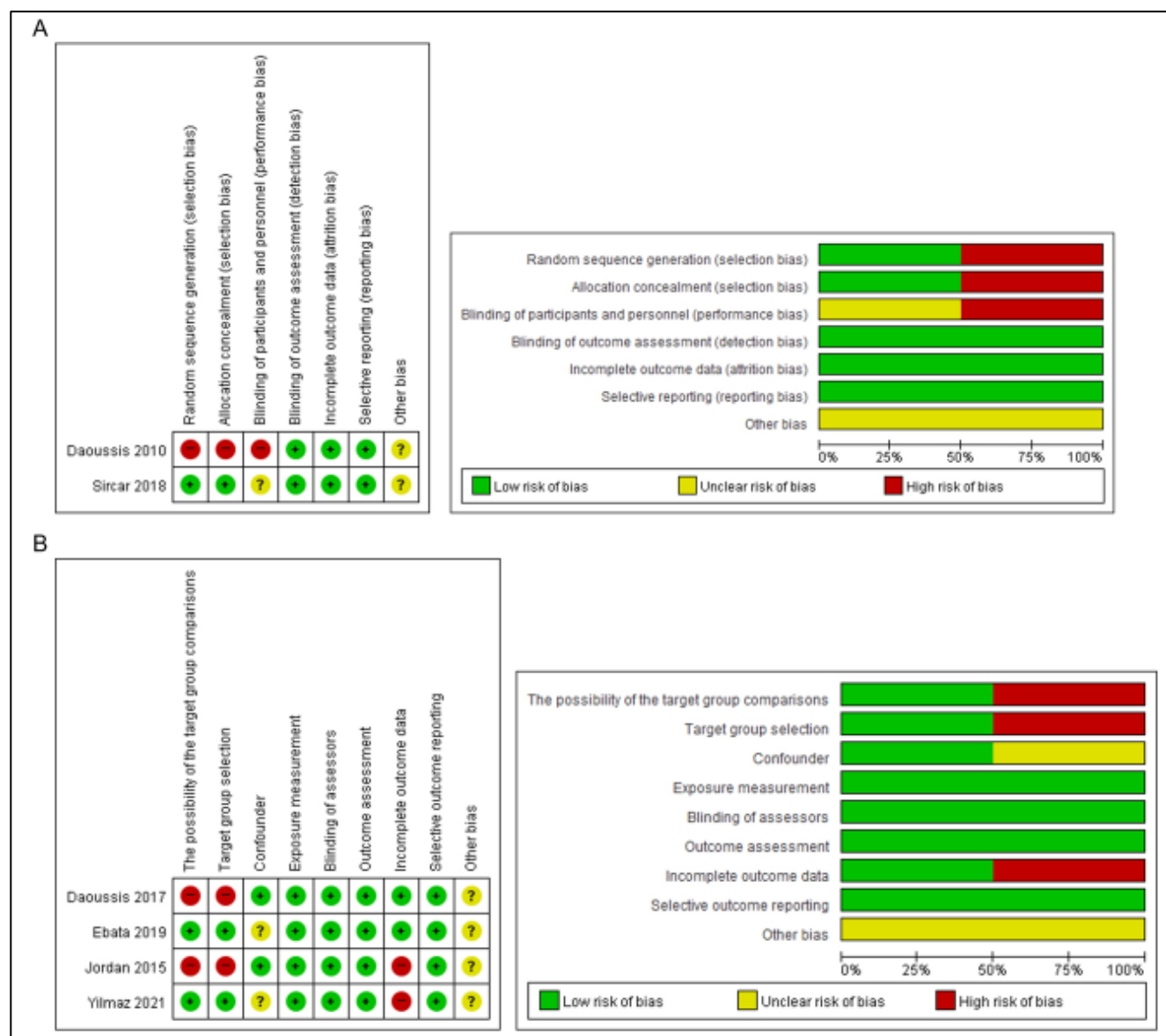
Skróty: CTD – rozpoznana choroba tkanki łącznej; ILD – śródmiąższowa choroba płuc; HRCT – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości; FVC – natężona pojemność życiowa; DLCO – zdolność dyfuzyjna płuc dla dwutlenku węgla; POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; PML – postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia;

7.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego

Wang 2022

W badaniach włączonych do przeglądu zastosowano różne metodologie: prospektywne i retrospektywne badania kohortowe oraz trzy randomizowane badania kliniczne (RCT). Do oceny jakości wykorzystano:

- skalę Newcastle–Ottawa (NOS) dla badań obserwacyjnych – większość badań uzyskała 8 lub 9 punktów, co oznacza wysoką jakość metodologiczną,
- Jadad dla RCT – dwa badania oceniono na 7 punktów (Daoussis 2010, Sircar 2018), a jedno (Lafyatis 2009) na 4 punkty, również wskazujące na wysoką jakość.



Rysunek 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego. A. Podsumowanie i wykres ryzyka błędu systematycznego dla badań randomizowanych, B. Podsumowanie i wykres ryzyka błędu systematycznego dla badań nierandomizowanych.

Marcea 2024

Jakość dowodów oceniono przy użyciu podejścia GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation). Jakość dowodów dla wyników badań wahała się od bardzo niskiej do niskiej, zgodnie z podejściem GRADE, ze względu na ryzyko biasu w badaniach (przedwczesne zakończenie rekrutacji), niedokładność (ograniczona liczba uczestników/badań przyczyniających się do wyników, różne dawki rytuksymabu w poszczególnych badaniach) oraz pośredniość (ILD nie była brana pod uwagę a priori u uczestników).

Maher 2023

Badanie Maher 2023 (RECITAL) oceniono za pomocą skali Jadad oraz narzędzia Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2). W skali Jadad badanie uzyskało 5 na 5 punktów, spełniając kryteria dotyczące randomizacji, zaślepienia oraz raportowania wycofań. Ocena RoB 2 wykazała niskie ryzyko błędu we wszystkich analizowanych domenach: randomizacja, odchylenia od interwencji, brakujące dane, pomiar wyników oraz selekcja raportowanych rezultatów. Badanie uznano za wysokiej jakości.

Ograniczenia metaanalizy Wang 2024 (wg autorów publikacji):

1. W badaniu Daoussisa 2010 przydział do grup oparto na dacie urodzenia, co zwiększało ryzyko błędu w losowości i ukryciu przydziału; dodatkowo było to badanie otwarte, więc istniało wysokie ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia.
2. W badaniu Daoussisa 2017 grupy różniły się co do terapii immunomodulującej, co zwiększało ryzyko błędu w porównywalności grup.
3. W badaniu Jordana 2015 wykorzystano dopasowaną kohortę z bazy EUSTAR, co rodziło ryzyko błędu w selekcji grup; ponadto niekompletne dane (braki FVC) mogły wpływać na wyniki.

Ograniczenia metaanalizy Xing 2021 (wg autorów publikacji):

1. Ograniczona liczba badań RCT – w metaanalizie uwzględniono jedynie niewielką liczbę badań randomizowanych, co ogranicza siłę dowodów i możliwość uogólnienia wyników.
2. Niewielka liczba uczestników w badaniach obserwacyjnych –w celu zwiększenia wiarygodności wyników włączono także badania obserwacyjne, mimo to liczba pacjentów w tych badaniach była relatywnie mała, a dostarczane przez nie dowody miały ograniczoną moc.
3. Niejednorodność populacji pacjentów – większość pacjentów włączonych do analizy stanowili chorzy z twardziną układową i śródmiąższową chorobą płuc (SSc-ILD), natomiast tylko jedno badanie dotyczyło pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i ILD (RA-ILD). Ogranicza to możliwość odniesienia wyników do całej populacji pacjentów z CTD-ILD.

Ocena przeglądów systematycznych za pomocą skali AMSTAR-2

Wang 2022 – oceniono jako niskiej jakości z powodu braku listy badań wykluczonych z przeglądu oraz braku informacji o finansowaniu badań pierwotnych i konfliktach interesów autorów przeglądu.

Xing 2021 – oceniono jako niskiej jakości z powodu braku listy badań wykluczonych wraz z uzasadnieniem, braku rejestracji przeglądu, brakującej pogłębionej oceny wpływu jakości badań pierwotnych na wyniki metaanalizy i wnioski końcowe, mimo, że formalna ocena RoB została wykonana.

Jang 2025 – oceniono jako umiarkowanej jakości z powodu braku listy badań wykluczonych wraz z uzasadnieniem oraz nie podano źródła finansowania badań pierwotnych.

Macrea 2025 - oceniono jako krytycznie niskiej jakości ze względu na brak formalnej oceny ryzyka biasu w poszczególnych badaniach pierwotnych, brak uwzględnienia wpływu tego ryzyka na wyniki metaanalizy oraz brak odniesienia do ryzyka biasu przy interpretacji wyników. Dodatkowo, nie podano listy wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem, co obniża przejrzystość procesu selekcji.

7.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

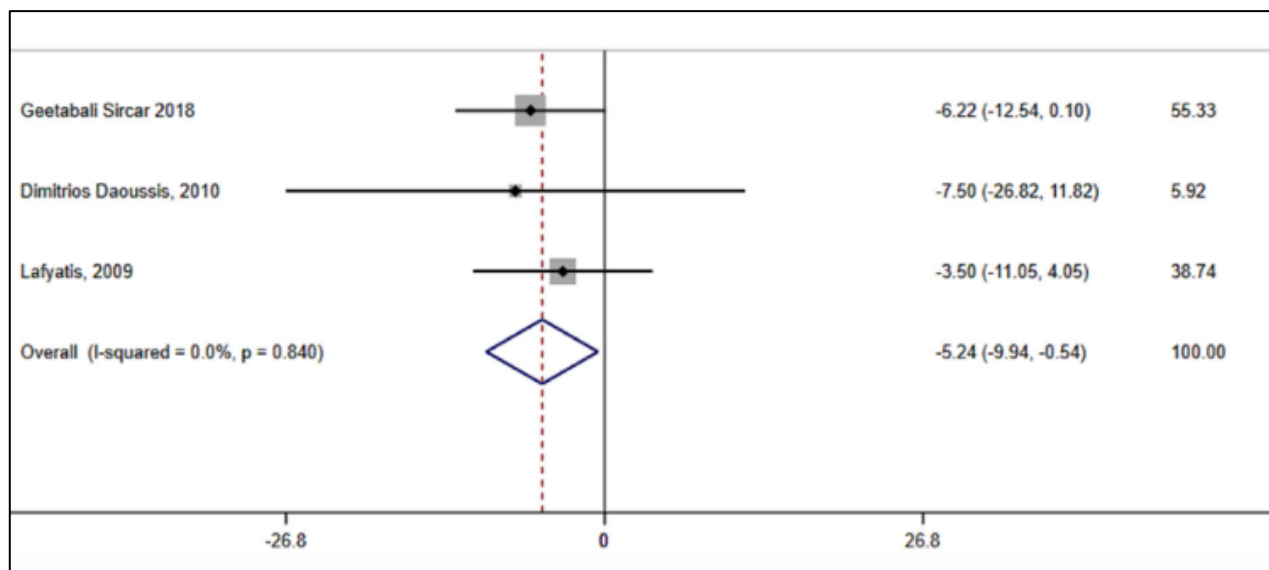
7.4.1. Wyniki analizy skuteczności

METAANALIZY: ŚRÓDMIĄSZOWE CHOROBY PŁUC ZWIĄZANE Z CHOROBIAMI TKANKI ŁĄCZNEJ**Wang 2022**

Celem metaanalizy było ocenienie skuteczności rytuksymabu (RTX) w poprawie funkcji płuc oraz częstości występowania działań niepożądanych (DN) u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc związaną z chorobami tkanki łącznej (CTD-ILD).

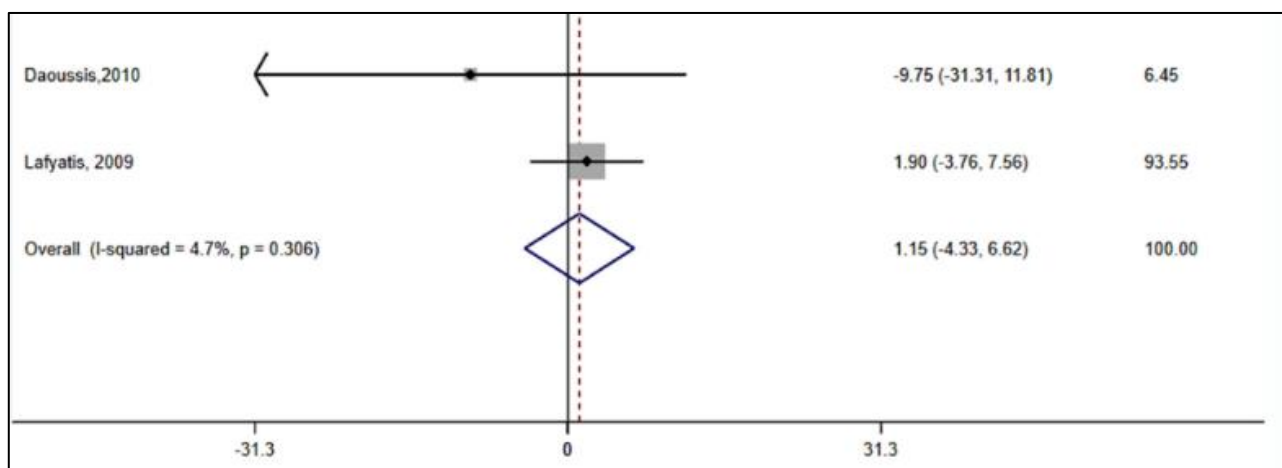
Do przeglądu włączono szesnaście badań, w których oceniano zmiany w wartości natężonej pojemności życiowej płuc (FVC%) wyrażonej jako procent wartości należnej oraz 13 badań, gdzie analizowano zmiany w zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DLCO%).

W trzech randomizowanych badaniach kontrolowanych (RCT) odnotowano istotny statystycznie spadek wartości FVC% po terapii RTX (MD: -5,24; 95% CI: -9,94 do -0,54; p = 0,029).



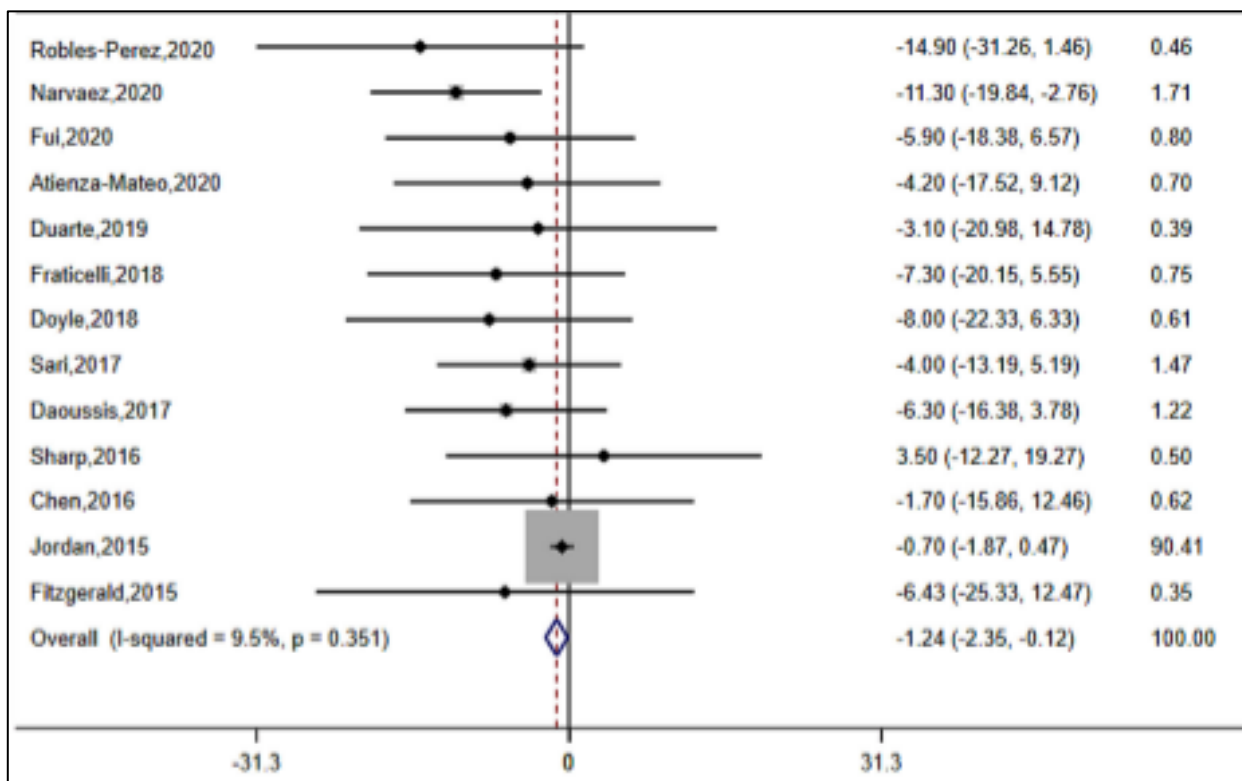
Rysunek 6. Wartość FVC% (wartości predykowane) u pacjentów z CTD-ILD leczonych rytuksymabem (RTX): wartości wyjściowe vs końcowe w badaniach RCT. (Wang 2022).

W badaniach RCT włączonych do przeglądu zmiana wartości DLCO% w grupie RTX w porównaniu do terapii konwencjonalnej nie osiągnęła istotności statystycznej (MD: 1,15; 95% CI: -4,33 do 6,63; p = 0,681).

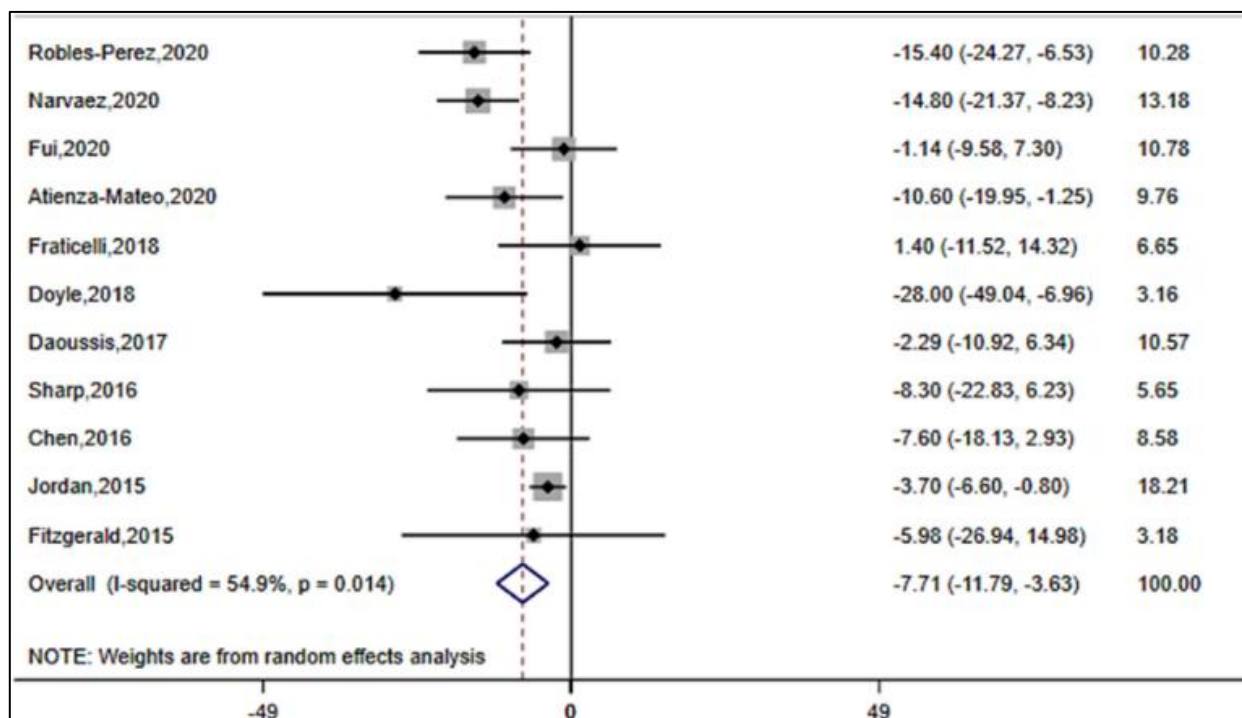


Rysunek 7. Wartość DLCO % (wartości predykowane) u pacjentów z CTD-ILD leczonych rytuksymabem (RTX): wartości wyjściowe vs końcowe w badaniach RCT (Wang 2022).

W badaniach obserwacyjnych wykazano statystycznie istotne pogorszenie zarówno FVC %: średnia różnica (MD): -1,24 [95% CI: -2,35 do -0,12; $p = 0,030$], a także DLCO%: MD: -7,71 [95% CI: -11,79 do -3,63; $p = 0,014$] po leczeniu rytuksymabem.



Rysunek 8. Wartość FVC% (wartości predykowane) u pacjentów z CTD-ILD leczonych rytuksymabem (RTX): wartości wyjściowe vs końcowe w badaniach obserwacyjnych. (Wang 2022).

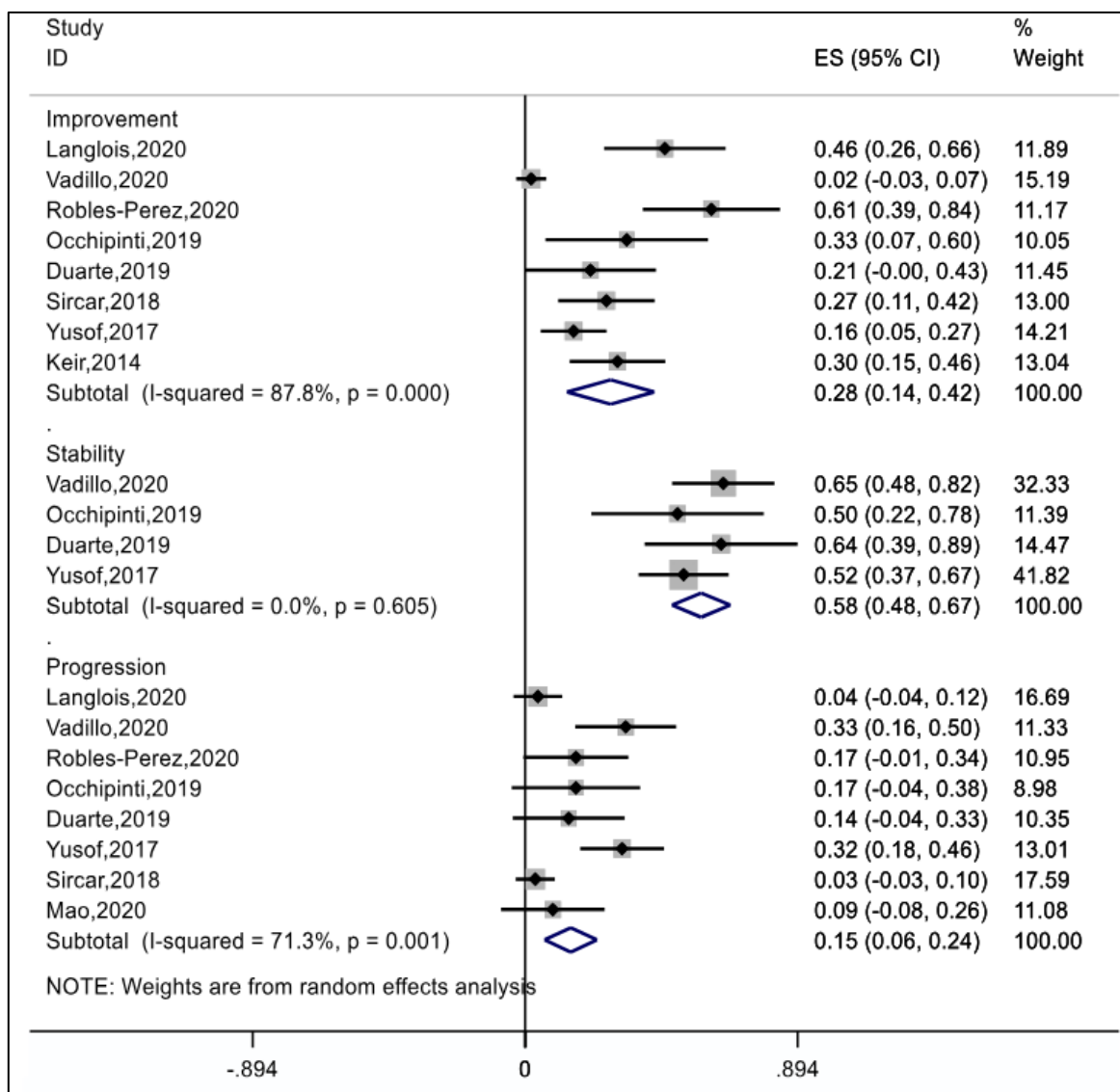


Rysunek 9. Wartość DLCO % (wartości predykowane) u pacjentów z CTD-ILD leczonych rytuksymabem (RTX): wartości wyjściowe vs końcowe w badaniach obserwacyjnych. (Wang 2022).

Dodatkowo, odnotowano dalsze pogarszanie się wartości FVC% i DLCO% po 1 roku oraz 2 latach leczenia, z wyraźniejszym spadkiem po ponad 2 latach terapii ($p < 0,05$).

W odniesieniu do testu 6-minutowego marszu (6MWT), dane z dwóch badań wskazują na brak istotnej statystycznie zmiany dystansu po leczeniu RTX w porównaniu z wartościami wyjściowymi (łączna różnica: 0,629; 95% CI: -2,258 do 0,41; $P = 0,670$).

Analiza danych z ośmiu badań dotyczących poprawy, stabilności oraz postępu CTD-ILD po leczeniu rituksymabem (RTX), wykazała, że podczas okresu obserwacji: 28% pacjentów odnotowano poprawę ($P < 0,0001$), 58% pacjentów pozostawało w stanie stabilnym ($P = 0,605$), 15% pacjentów doświadczyło progresji choroby ($P = 0,001$).

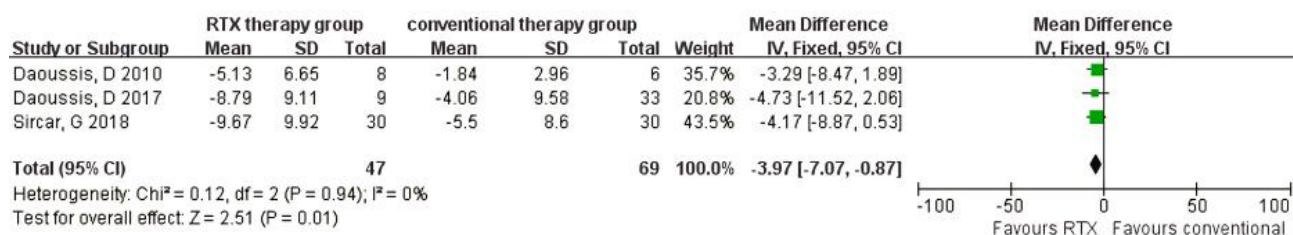


Rysunek 10. Zmiany funkcji płuc w CTD-ILD leczonych rituksymabem. (Wang 2022).

ES – wielkość efektu; CI – przedział ufności; CTD – choroba tkanki łącznej; ILD – śródmiąższowa choroba płuc; RTX – rituksymab.

Xing 2021

Średnia różnica w wartościach FVC% po leczeniu między grupą RTX a grupą terapii konwencjonalnej wynosiła 5,40% (95% CI: 3,73 do 7,08; $p < 0,00001$; sześć badań, 210 uczestników), co przemawia na korzyść RTX. Badania nie wykazały istotnej heterogeniczności ($I^2 = 0\%$; $p = 0,45$).

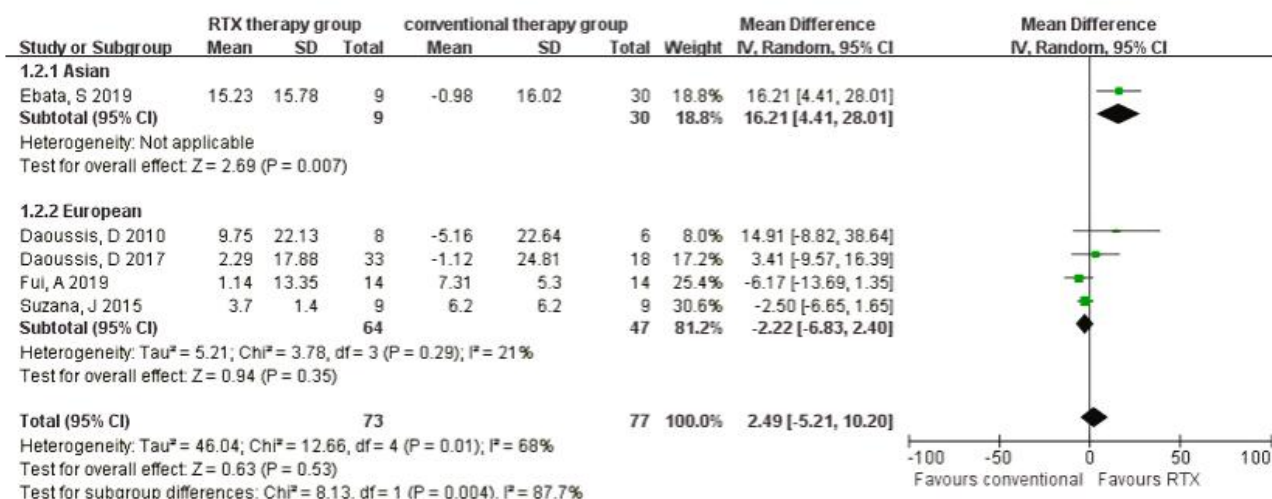


Rysunek 11. Zmiana wskaźnika FVC%: porównanie terapii rytuksymabem (RTX) z terapią konwencjonalną u pacjentów z CTD-ILD. (Xing 2021).

W odniesieniu do DLCO% wyniki pięciu badań (Daoussis 2010, Jordan 2015, Daoussis 2017, Ebata 2018, Yilmaz 2021) wykazały znaczną heterogeniczność ($I^2 = 68\%$; $p = 0,01$). Zgodnie z analizą podgrup etnicznych, tylko jedno z tych badań przeprowadzono w populacji azjatyckiej (Ebata 2018), a po wyłączeniu tego badania heterogeniczność w pozostałych czterech badaniach (Daoussis 2010, Jordan 2015, Daoussis 2017, Yilmaz 2021) znacząco spadła ($I^2 = 21\%$; $p = 0,29$). Ponieważ źródłem heterogeniczności mogła być przynależność etniczna, zastosowano model efektów losowych do przeprowadzenia metaanalizy.

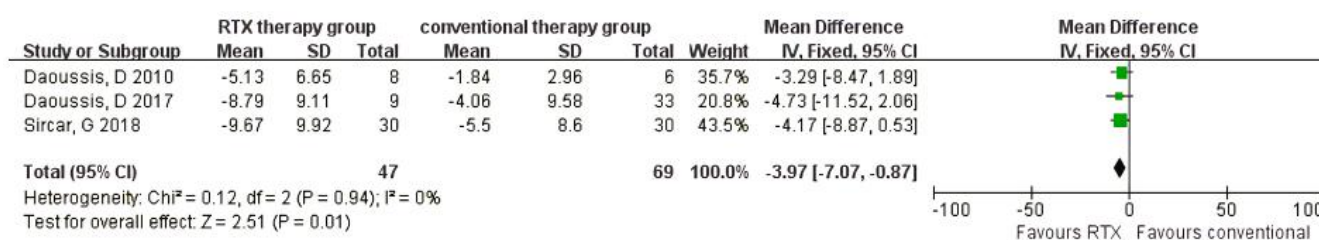
Wyniki jednego badania azjatyckiego wykazały, że zmiana DLCO% w grupie leczonej RTX była istotnie większa niż w grupie terapii konwencjonalnej.

Natomiast w populacji europejskiej średnia zmiana w DLCO% po leczeniu między RTX a terapią konwencjonalną wynosiła $-2,22$ (95% CI: $-6,83$ do $2,40$; $p = 0,35$; cztery badania, 111 uczestników; na korzyść terapii konwencjonalnej, jednak różnica ta nie była statystycznie istotna.



Rysunek 12. Zmiana wskaźnika DLCO%: porównanie terapii rytuksymabem (RTX) z terapią konwencjonalną u pacjentów z CTD-ILD. (Xing 2021).

Średnia różnica w wartości zmodyfikowanego wskaźnika oceny twardości skóry (MRSS to Modified Rodnan Skin Score) po leczeniu między grupą RTX a grupą terapii konwencjonalnej wyniosła $3,97$ (95% CI: $-7,07$ do $-0,87$; $p = 0,01$; trzy badania [Daoussis 2010, Daoussis 2017, Sircar 2018] 116 uczestników), na korzyść RTX. Badania nie wykazały istotnej heterogeniczności ($I^2 = 0$; $p = 0,94$).



Rysunek 13. Zmiana wskaźnika MRSS porównanie terapii rytuksymabem (RTX) z terapią konwencjonalną u pacjentów z CTD-ILD. (Xing 2021).

Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności leczenia RTX w porównaniu do terapii konwencjonalnej przedstawia tabela poniżej.

Tabela 15. Porównanie skuteczności terapii RTX i leczenia konwencjonalnego w CTD-ILD (Xing 2021).

Zmienna	Różnica / HR (95% CI)	Wartość p
Δ FVC%	5,40 (3,73 – 7,08)	< 0,00001
Δ DLCO%	2,22 (–6,83 – 2,40)	0,35
Δ MRSS	3,97 (–7,07 – –0,87)	0,01

Skróty: FVC – natężona pojemność życiowa płuc; DLCO – zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; MRSS -rezonans magnetyczny;

BADANIA PIERWOTNE: ŚRÓDMIĄŻSZOWE CHOROBY PŁUC ZWIĄZANE Z CHOROBIAMI TKANKI ŁĄCZNEJ

Maher 2023

W badaniu RECITAL porównano terapię rytuksymabem z terapią cyklofosfamidem. Badanie obejmowało chorych ze śródmiąższową chorobą płuc (ILD) związaną z trzema chorobami tkanki łącznej (CTD) – idiopatycznym zapaleniem mięśni, twardziną układową oraz mieszaną chorobą tkanki łącznej.

Po 24 tygodniach obie grupy wykazały poprawę, ze średnim niekorygowanym wzrostem FVC względem wartości wyjściowej o 99 ml (SD 329; zmiana względna 4,35% (SD 15,67)) w grupie leczonej cyklofosfamidem oraz 97 ml (SD 234; zmiana względna 4,31% (SD 11,80)) w grupie rytuksymabu.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami pod względem zmiany wskaźnika DLCO. Poprawę jakości życia, mierzoną skalą KBILD, odnotowano w obu grupach: średnio o 9,4 punktu w grupie cyklofosfamidem oraz o 8,8 punktu w grupie rytuksymabu. W zakresie wtórnych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych różnic między grupami, z wyjątkiem wyniku GDA po 48 tygodniach, który był korzystniejszy dla grupy leczonej cyklofosfamidem (różnica 0,90; 95% CI 0,11 do 1,68).

W obu grupach leczenia obserwowano poprawę funkcji płuc oraz jakości życia związanej z układem oddechowym.

Tabela 16. Wyniki punktów końcowych ocenianych w badaniu RECITAL (Maher 2023).

Parametr	Czas (tyg.)	Cyklofosfamid*	Rytuksymab *	Różnica skorygowana (95% CI)	Wartość p
FVC, mL	24	99 (±329)	97 (±234)	–40 (–153 do 74)	0,493
	48	138 (±440)	112 (±249)	–58 (–178 do 62)	0,345
DLCO, mL/min/kPa	24	0,058 (±0,706)	0,264 (±0,573)	0,186 (–0,054 do 0,425)	0,425
	48	0,131 (±1,080)	0,288 (±0,612)	0,117 (–0,137 do 0,372)	0,372
6-minutowy test marszu, m	24	10,4 (±78,6)	10,9 (±74,2)	–0,72 (–24,76 do 23,32)	0,953
	48	15,1 (±82,8)	–6,8 (±69,8)	–22,46 (–48,43 do 3,51)	0,090
EQ-5D (jakość życia)	24	3,5 (±20,5)	6,2 (±17,7)	3,06 (–3,05 do 9,18)	0,326
	48	–1,2 (±23,5)	3,9 (±15,8)	4,77 (–1,73 do 11,27)	0,150
GDA (ocena globalna)	24	–2,9 (±2,1)	–2,8 (±1,8)	–0,14 (–0,85 do 0,57)	0,700
	48	–2,9 (±2,5)	–1,7 (±2,3)	0,90 (0,11 do 1,68)	0,025
KBILD (jakość życia w ILD)	24	9,4 (±20,8)	8,8 (±17,0)	0,40 (–5,73 do 6,52)	0,899
	48	5,6 (±25,6)	6,4 (±16,2)	1,15 (–5,34 do 7,64)	0,728
SGRQ (jakość życia)	24	–4,8 (±19,6)	–3,4 (±15,4)	0,63 (–5,64 do 6,91)	0,843
	48	–6,4 (±24,3)	–3,2 (±16,6)	2,82 (–3,69 do 9,34)	0,396

*zmiana względem stanu wyjściowego;

Skróty: FVC – wymuszona pojemność życiowa (ang. Forced Vital Capacity), DLCO – dyfuzyjna zdolność płuc do wychwyty tlenu węgla (ang. Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide), EQ-5D – Europejska skala jakości życia pięciowymiarowa (ang. European Quality of Life Five-Dimension), GDA – Globalna Aktywność Choroby (ocena lekarza) (ang. Global Disease Activity), KBILD – krótka skala jakości życia w śródmiąższowej chorobie płuc King's (ang. King's Brief Interstitial Lung Disease), SGRQ – Kwestionariusz Oddechowy Świętego Jerzego (ang. St George's Respiratory Questionnaire)

METAANALIZY DOTYCZĄCE LECZENIA ŚRÓDMIAŻSZOWEJ CHOROBY PŁUC ZWIĄZANEJ Z TWARDZINĄ UKŁADOWĄ (SSC)

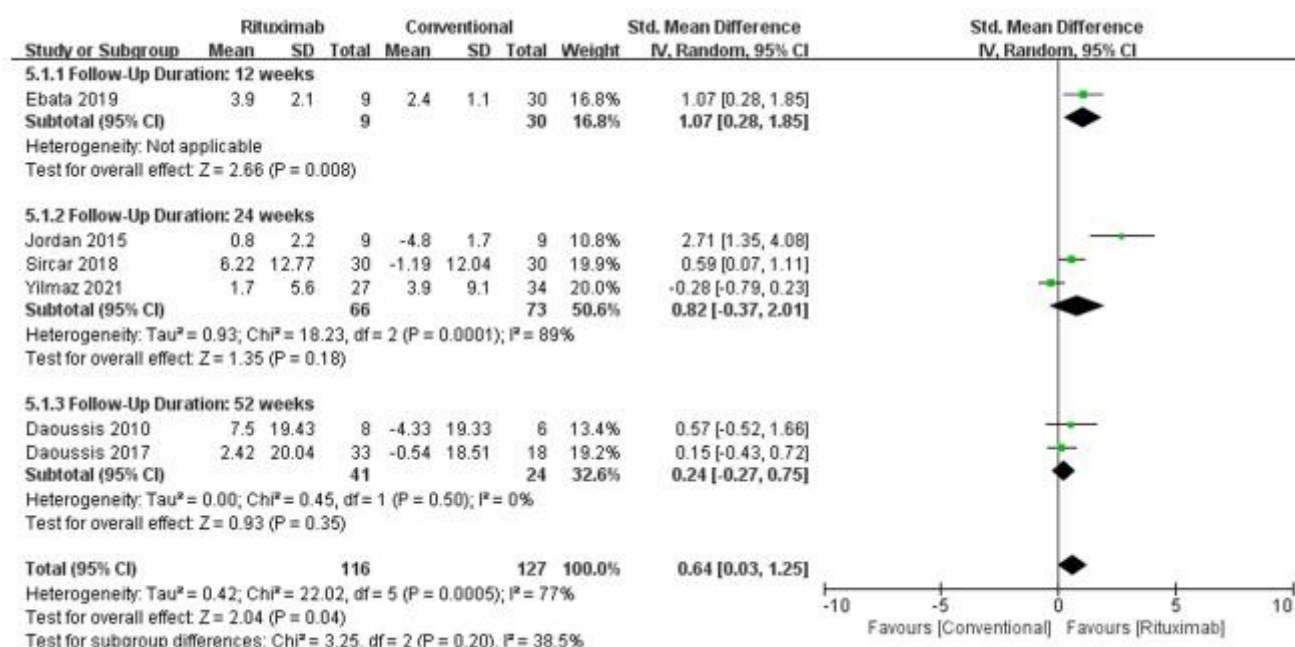
Jang 2025

We wszystkich sześciu badaniach włączonych do metaanalizy oceniano zmiany FVC%.

W publikacji Ebata 2019 zmiany FVC % wartości należnej mierzono po 12 tygodniach, Jordan 2015, Sircar 2018 oraz Yilmaz 2021 po 24 tygodniach. Daoussis 2010 i Daoussis 2017 przeprowadzili dwa badania, w których pomiary wykonano po 52 tygodniach. Ze względu na różnice w okresach oceny pomiędzy badaniami, zamiast średniej różnicy (MD) zastosowano standaryzowaną średnią różnicę (SMD), aby oszacować kliniczny wpływ rytuksymabu na spadek FVC. Metaanaliza wykazała istotną heterogeniczność między uwzględnionymi badaniami ($I^2 = 74\%$, $p = 0,0005$), dlatego zastosowano model efektów losowych.

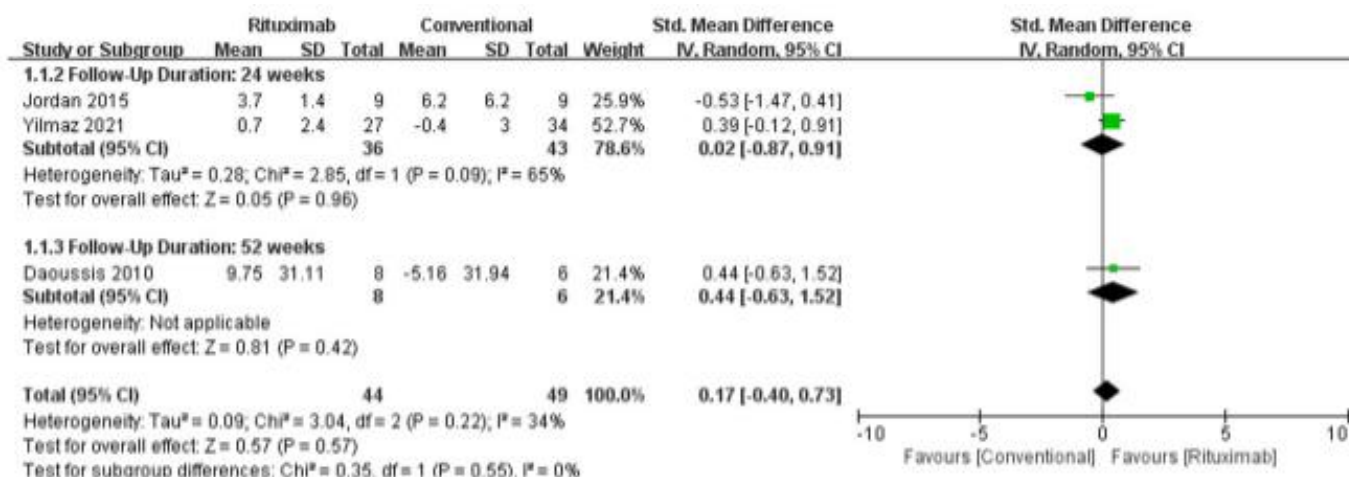
Analiza wykazała, że rytuksymab istotnie statystycznie ograniczał spadek wskaźnika FVC% w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym (SMD 0,64; 95% CI: 0,03–1,25; $p = 0,04$).

W badaniu Ebata 2019 wykazano istotne zmniejszenie spadku wartości FVC% po terapii rytuksymabem (SMD 1,07; 95% CI: 0,28–1,85; $p = 0,008$). Trzy badania z oceną po 24 tygodniach (Yilmaz 2021) oraz dwa badania z oceną po 52 tygodniach (Daoussis 2010 i Daoussis 2017) nie wykazały różnic statystycznie w poprawie wskaźnika FVC% po terapii rytuksymabem w porównaniu do terapii konwencjonalnej.



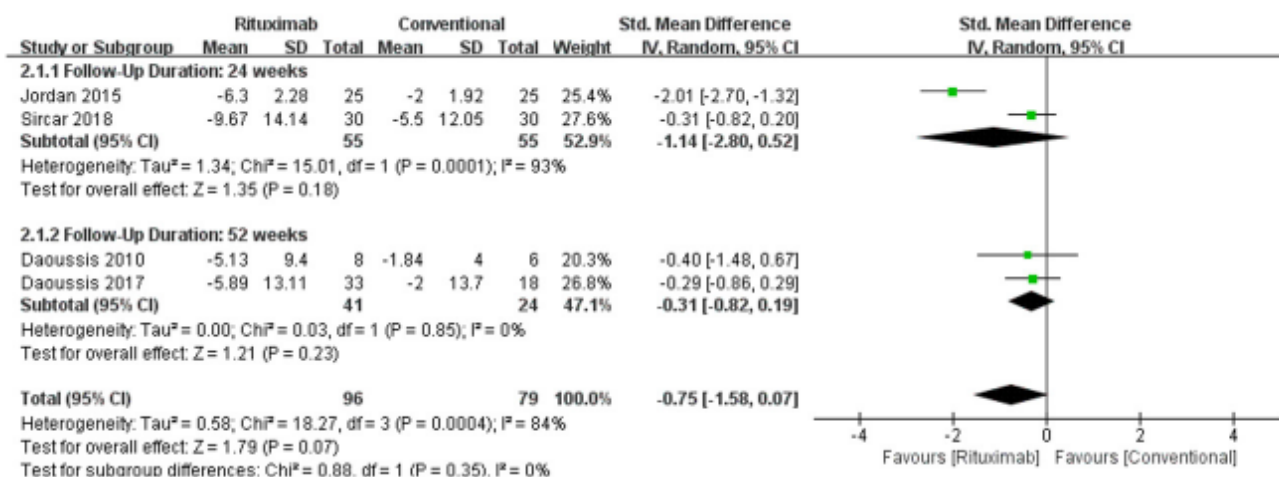
Rysunek 14. Wpływ rytuksymabu na wskaźnik FVC% u pacjentów z SSc-ILD po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia. (Jang 2025).

Trzy badania oceniły zmiany procentowej wartości DLCO po leczeniu rytuksymabem: w badaniach Jordan 2015 oraz Yilmaz 2021 oceniano zmiany po 24 tygodniach, natomiast w badaniu Daoussis 2010 po 52 tygodniach. Metaanaliza nie wykazała istotnej różnicy w zmianach DLCO między leczeniem rytuksymabem a terapią konwencjonalną (SMD 0,17; 95% CI: -0,4 do 0,73; $p = 0,57$).



Rysunek 15. Wpływ rytuksymabu na wskaźnik DLCO% u pacjentów z SSc-ILD po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia. (Jang 2025).

Wyniki metaanalizy wykazały, że rytuksymab nie powodował istotnego statystycznie zmniejszenia wartości mRSS w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym (SMD -0,75; 95% CI: -1,58 do 0,07; $p = 0,07$). Oddzielna analiza danych z 24. i 52. tygodnia wykazała tendencję do większego zmniejszenia mRSS po rytuksymacie w porównaniu z leczeniem standardowym, jednak różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej ($p = 0,18$ i $p = 0,23$ odpowiednio).



Rysunek 16. Wpływ rytuksymabu na wskaźnik mRSS u pacjentów z SSc-ILD po 12, 24 i 52 tygodniach leczenia. (Jang 2025).

Macrea 2024

Celem metaanalizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu u pacjentów z SSc-ILD.

Skuteczność oceniano na podstawie krytycznych punktów końcowych, obejmujących progresję choroby wyrażoną zmianami w FVC, DLCO, mRSS⁵, nasileniem odkładania się kolagenu w skórze właściwej oraz progresją ocenianą na podstawie badań radiologicznych. Do istotnych punktów końcowych zaliczono jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariuszy HAQ-DI i SF-36.

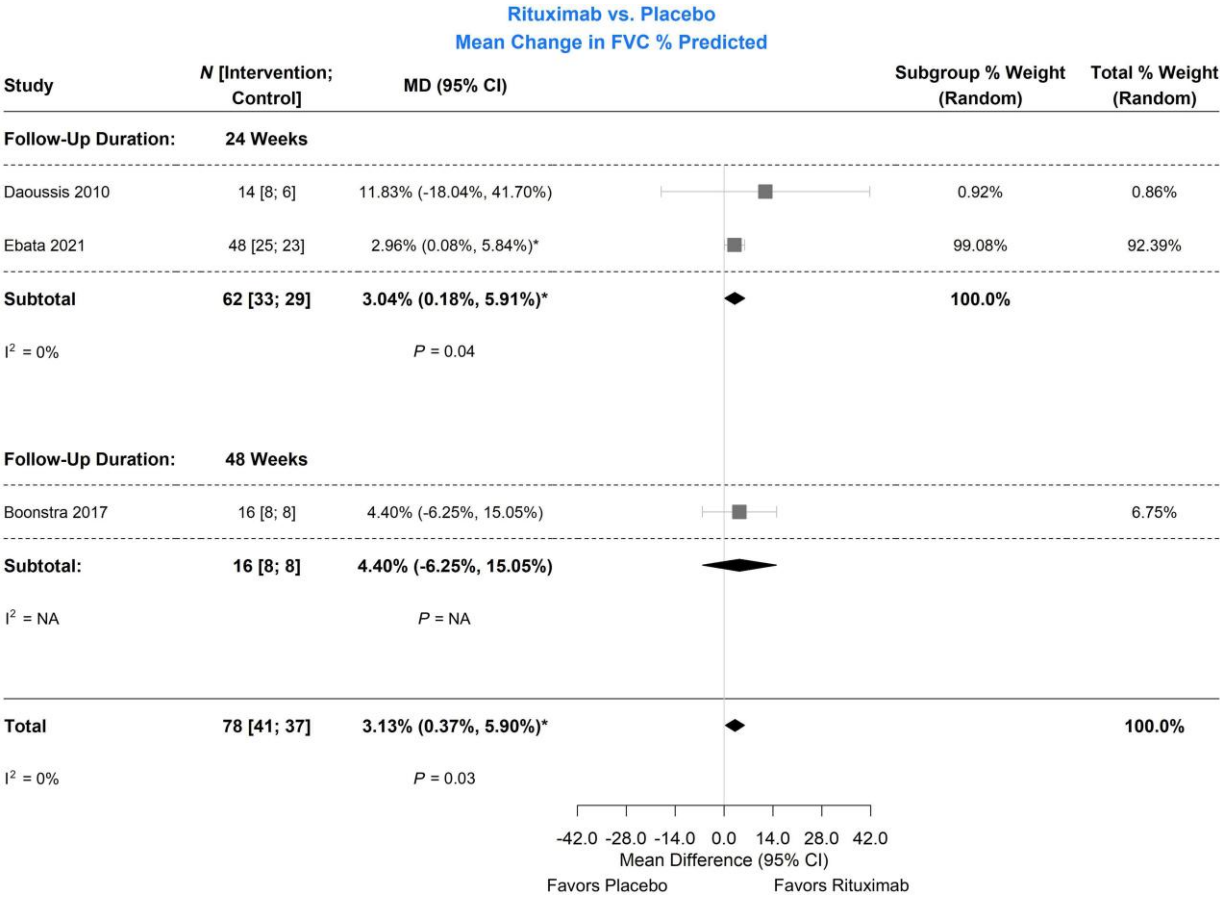
Krytyczne punkty końcowe

IS poprawę FVC % wartości należnej odnotowano w grupie rytuksymabu w porównaniu z placebo po 24 tygodniach (MD 3,04, 95% CI: 0,18; 5,91; $p < 0,05$) oraz łącznie po 24-48 tyg. leczenia (MD 3,13, 95% CI: 0,37; 5,90), $p < 0,05$). Obserwowana poprawa przekraczała próg minimalnie istotnej klinicznie różnicy (MCID)⁶.

⁵ wskaźnik mRSS służył jako pośredni miernik progresji płucnej;

⁶ na podstawie danych z badań Scleroderma Lung Study I i II, minimalnie istotną klinicznie różnicę (MCID) po 12 miesiącach oszacowano na 3,0–5,3% dla FVC (%)

Brak IS różnicy pomiędzy ocenianymi interwencjami raportowano dla FVC % wartości należnej po 48 tyg. leczenia.⁷ Szczegóły przedstawiono na Rysunek 17.



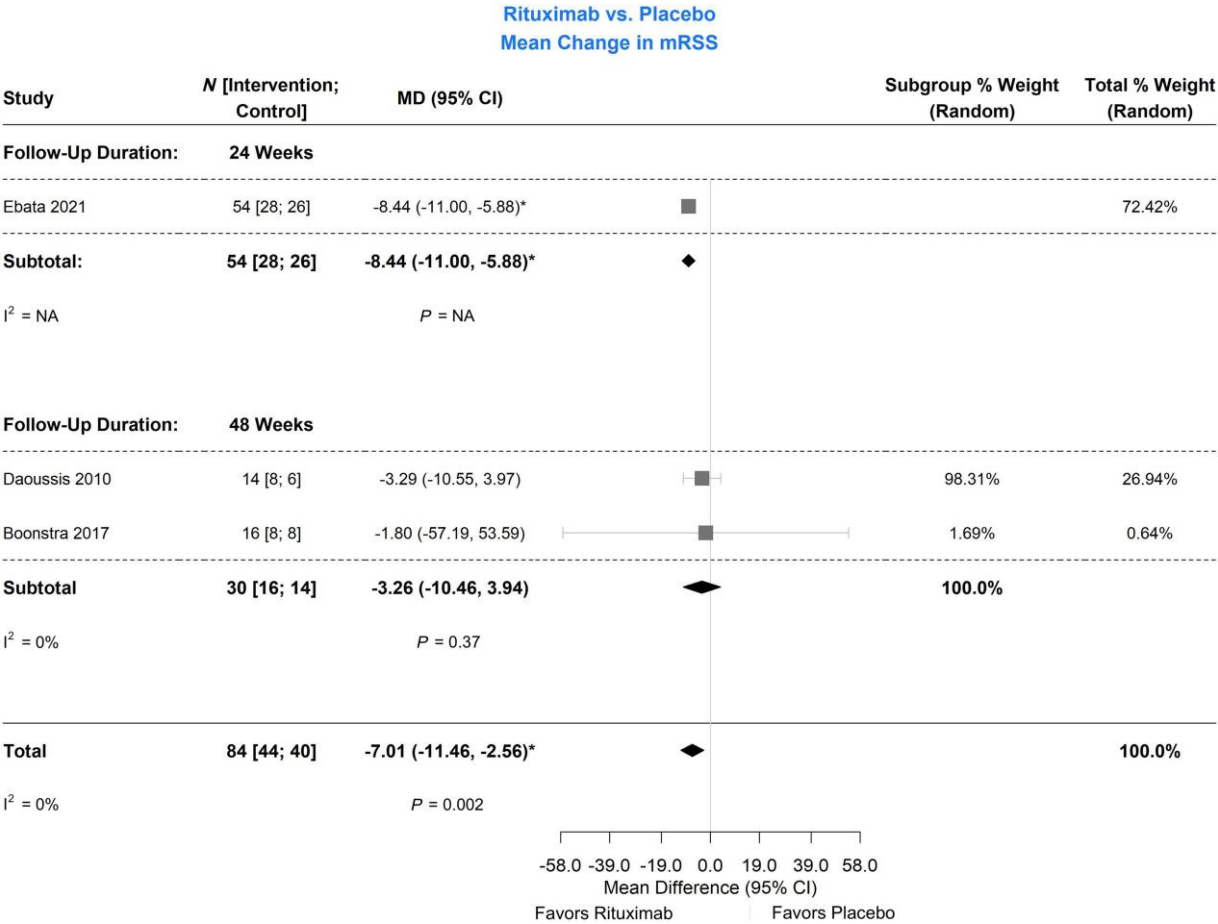
Rysunek 17 Wpływ rytuksymabu na wskaźnik FVC% u pacjentów z SSc-ILD po 24, 48 i łącznie 24-48 tygodniach leczenia; *p <0,05 (Macrea 2024).

IS redukcję wartości mRSS odnotowano w grupie rytuksymabu w porównaniu z placebo po 24 tygodniach (MD -8,44; 95% CI: -11,0;-5,88, p<0,05) oraz łącznie po 24-28 tygodniach leczenia (MD -7,01; 95% CI: -11,46;-2,56, p<0,01). Zaobserwowana zmiana przekraczała próg MCID⁸.

Brak IS redukcji pomiędzy analizowanymi grupami obserwowano po 48 tyg. leczenia. Szczegóły przedstawia Rysunek 18.

⁷ dane pochodzące wyłącznie z publikacji Boonestra 2017;

⁸ na podstawie danych z badań Scleroderma Lung Study I i II, minimalnie istotną klinicznie różnicę (MCID) po 12 miesiącach oszacowano na 3–4 jednostki dla mRSS.



Rysunek 18 Wpływ rytuksymabu na wskaźnik mRSS u pacjentów z SSc-ILD po 24, 48 i łącznie 24-48 tygodniach leczenia; * $p < 0,05$ (Macrea 2024).

Brak IS różnic pomiędzy rytuksymabem a placebo odnotowano dla punktów końcowych dotyczących zmiany DLCO % wartości należnej w analizowanych punktach czasowych (po 24, 24-48 oraz 96 tygodniach), odkładania się kolagenu w skórze właściwej brodawkowatej i siateczkowatej po 24 tyg. leczenia, oraz progresji choroby ocenianej radiologicznie - niezależnie od przyjętego wskaźnika (średniej zmiany w skali HRCT; zmian śródmiąższowych po 24 tyg. oraz obecności obszarów typu ground-glass po 48 tyg. leczenia)

Istotne punkty końcowe

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy rytuksymabem vs placebo w zakresie jakości życia ocenianej za pomocą komponentów skali SF-36 oraz skali HAQ-DI niezależnie od czasu obserwacji.

7.4.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione w ramach czterech z odnalezionych metaanaliz: Wang 2024, Xing 2021, Jang 2025 oraz Macrea 2024.

Wang 2023

Na podstawie dziewięciu badań, częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem rytuksymabem (RTX) u pacjentów z CTD-ILD oszacowano na 29,7% (95% CI: 17–42%; $P < 0,0001$).

W 18 badaniach wykazano, że śmiertelność ogólna po leczeniu wynosiła 11,6% ([0,08, 0,16], $P < 0,0001$). Częstość infekcji, infekcji dróg oddechowych oraz infekcji układu moczowego wyniosła odpowiednio 20,9% ([0,15, 0,27], $P < 0,0001$), 12,1% ([0,06, 0,18], $P < 0,0001$) oraz 6,4% ([0,00, 0,13], $P = 0,048$).

Leczenie RTX wiązało się z występowaniem hipogammaglobulinemii, neutropenii, reakcji surowiczych, powikłań ze strony układu oddechowego, zapalenia płuc, powikłań żołądkowo-jelitowych oraz rozwoju nowotworów. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 17 Działania niepożądane w CTD-ILD podczas leczenia rytuksymabem (RTX) (Wang 2023).

Zdarzenie niepożądane	Liczba badań	Wielkość próby	Wielkość efektu (95% CI)	I ² (%)	Wartość P
Działania niepożądane	9	273	0,297 (0,173–0,421)	83,7	< 0,001
Śmiertelność ogólna	18	514	0,116 (0,077–0,156)	54,4	< 0,001
Infekcje	8	319	0,209 (0,145–0,272)	50,5	< 0,001
Infekcje dróg oddechowych	9	272	0,121 (0,061–0,181)	62,4	< 0,001
Infekcje układu moczowego	4	109	0,064 (0,001–0,128)	51,9	0,048
Hipogammaglobulinemia	4	120	0,149 (0,032–0,267)	73,6	0,013
Neutropenia	2	49	0,104 (0,018–0,189)	0,0	0,017
Reakcja serum	2	98	0,040 (0,001–0,079)	0,0	0,042
Powikłania oddechowe	7	256	0,175 (0,040–0,309)	95,2	0,011
Zapalenie płuc	5	154	0,066 (0,028–0,104)	47,5	0,001
Powikłania żołądkowo-jelitowe	6	234	0,038 (0,014–0,062)	0,0	0,002
Zapalenie uchyłków	3	107	0,024 (–0,005–0,053)	0,0	0,103
Powikłania skóry/ tkanki miękkiej	7	240	0,036 (0,013–0,059)	0,0	0,003
Cellulitis (czyrak)	2	81	0,022 (–0,010–0,053)	0,0	0,180
Półpasiec (zoster)	4	88	0,048 (0,003–0,092)	0,0	0,035
Zaburzenia rytmu serca	2	107	0,018 (–0,007–0,043)	0,0	

Ze względu na heterogeniczność wśród uwzględnionych artykułów przeprowadzono analizy podgrup według wieku, czasu trwania choroby tkanki łącznej (CTD), czasu trwania śródmiąższowej choroby płuc (ILD), czasu obserwacji, roku publikacji oraz regionu pochodzenia.

Wśród pacjentów z CTD-ILD ogólna śmiertelność oraz częstość zakażeń dróg oddechowych u osób w wieku ≥ 60 lat wynosiły odpowiednio 15% i 13%, co było wyższe niż odpowiednio 11% i 12% u pacjentów poniżej 60. roku życia. FVC% było również wyższe u starszych pacjentów. Jednak wśród pacjentów < 60 lat ogólna częstość zakażeń oraz powikłań oddechowych była wyższa i wynosiła odpowiednio 23% i 19%.

Działania niepożądane (AEs), ogólna śmiertelność i zakażenia dróg oddechowych były częstsze w przebiegu długotrwałych chorób CTD (5–10 lat) i wynosiły odpowiednio 40%, 19% i 9%.

W odniesieniu do statusu palenia, wartości FVC% i DLCO% były niższe u osób aktualnie palących w porównaniu z byłymi palaczami.

Dłuższy czas obserwacji (≥ 2 lata) wiązał się ze wzrostem częstości zakażeń, ale jednocześnie ze spadkiem ogólnej śmiertelności.

Ogólna śmiertelność w artykułach opublikowanych w latach 2016–2020 (10%) była niższa niż w publikacjach z lat 2011–2015 (21%), natomiast częstość zakażeń była odwrotna – wyższa w nowszych publikacjach.

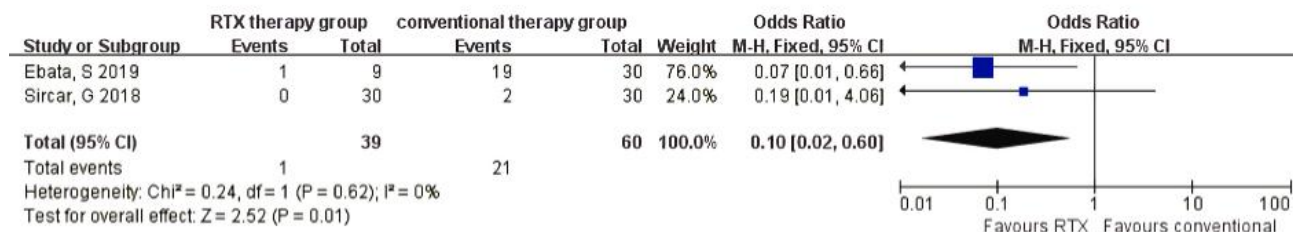
W Europie częstość występowania działań niepożądanych oraz zakażeń dróg oddechowych wynosiła odpowiednio 33% i 14%, co było wyższe niż w Azji (odpowiednio 31% i 7%). Średnie FVC% w Europie wynosiło 1,15, co było niższe niż w Azji – 5,05.

Xing 2021

W metaanalizie oceniono profil bezpieczeństwa rytuksymabu (RTX) u pacjentów z chorobami tkanki łącznej z zajęciem płuc (CTD-ILD).

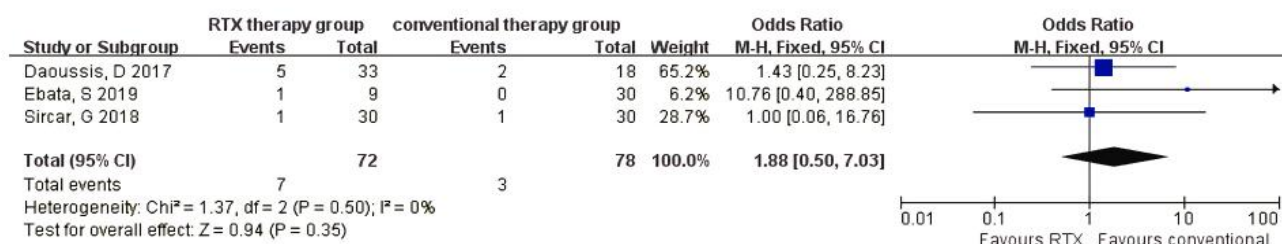
W czterech badaniach oceniano występowanie infekcji podczas porównywania terapii RTX z leczeniem konwencjonalnym. Ryzyko infekcji było istotnie niższe w grupie leczonej RTX w porównaniu z grupą terapii konwencjonalnej (iloraz szans (OR) Peto 0,45; 95% przedział ufności [CI] 0,21–0,94; $p = 0,03$; cztery badania, 164 uczestników), bez heterogeniczności między badaniami ($p = 0,41$, $I^2 = 0\%$).

W porównaniu z grupą terapii konwencjonalnej, średnie różnice w częstości reakcji infuzyjnych nie były istotne statystycznie w grupie RTX (OR Peto 5,00; 95% CI 0,59–42,34; $p = 0,14$; dwa badania, 111 uczestników; bez heterogeniczności ($p = 0,66$, $I^2 = 0\%$)).



Rysunek 19. Porównanie wystąpienia zdarzeń niepożądanych – reakcje związane ze podaniem infuzyjnym. (Xing 2021).

Ryzyko działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego było istotnie niższe w grupie RTX w porównaniu do grupy konwencjonalnej (OR Peto 0,10; 95% CI 0,02–0,60; p = 0,01; dwa badania, 99 uczestników; bez heterogeniczności (p = 0,62, I² = 0%).

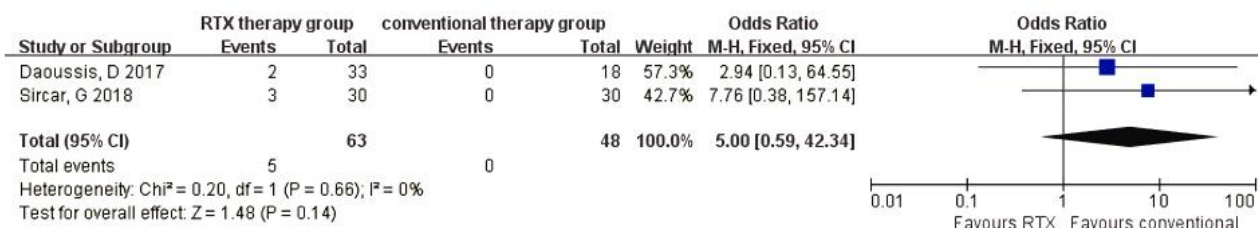


Rysunek 20. Porównanie wystąpienia zdarzeń niepożądanych – reakcje ze strony układu krwiotwórczego (Xing 2021).

W odniesieniu do śmiertelności, średnie różnice w liczbie zgonów nie były istotne statystycznie pomiędzy grupą RTX a grupą konwencjonalną (OR Peto 1,88; 95% CI 0,50–7,03; p = 0,35; trzy badania [13,15–16], 150 uczestników; patrz rys. 9), bez heterogeniczności (p = 0,50, I² = 0%).

W sumie w grupie RTX zgłoszono 7 zgonów, w tym 3 pacjentów, którzy już przed rozpoczęciem terapii mieli końcowe stadium włóknienia płuc. Przyczyny zgonów u pozostałych 4 pacjentów to: rak płuca zdiagnozowany i zakończony zgonem około rok po leczeniu RTX, ostra śródmiąższowa choroba płuc, ciężkie nadciśnienie płucne, nagły zgon we śnie – bez autopsji, nieustalona przyczyna.

W grupie terapii konwencjonalnej zmarło 3 pacjentów: 2 zmarło z powodu nadciśnienia płucnego powikłanego infekcją płuc, 1 pacjent zmarł w wyniku kryzysu nerkowego w przebiegu twardziny układowej, 3 miesiące po szóstej dawce cyklofosfamid (CYC).



Rysunek 21. Porównanie wystąpienia zdarzeń niepożądanych – zgony (Xing 2021).

Podsumowanie wyników bezpieczeństwa terapii rytuksymabem w porównaniu do terapii konwencjonalnej przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Porównanie bezpieczeństwa terapii RTX i leczenia konwencjonalnego w CTD-ILD (Xing 2021).

Zdarzenia niepożądane	Różnica / HR (95% CI)	Wartość p
Infekcje	0,45 (0,21 – 0,94)	0,03
Reakcje infuzyjne	5,00 (0,59 – 42,34)	0,14
Reakcje hematologiczne	0,10 (0,02 – 0,60)	0,01
Śmiertelność	1,88 (0,50 – 7,03)	0,35

Jang 2025

Metaanaliza wykazała, że stosowanie rytuksymabu wiązało się z istotnie niższą częstością występowania leukopenii w porównaniu z cyklofosfamidem (POR 0,17; 95% CI: 0,04–0,76; $p = 0,02$). Natomiast w przypadku zapalenia płuc i zakażeń układu moczowego (UTI), choć obserwowano tendencję do rzadszego ich występowania przy rytuksymacie w porównaniu z cyklofosfamidem, nie osiągnięto istotności statystycznej (odpowiednio $p = 0,11$ i $p = 0,44$).

Macrea 2024

Bezpieczeństwo oceniano na podstawie punktów końcowych dot. śmiertelności mierzonej jako liczba zgonów (krytyczny punkt końcowy) oraz liczby działań niepożądanych (istotny punkt końcowy).

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy rytuksymabem a placebo w częstości występowania raportowanych działań niepożądanych obejmujących biegunkę, zapalenie jelita, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie błon śluzowych, zakażenia dróg oddechowych, bóle stawów, obniżoną liczbę neutrofilii, zapalenie skóry, podwyższone stężenie CRP, owrzodzenia skóry oraz choroby zastawki płucnej po 24 tygodniach leczenia, a także zaburzeń krwi i układu chłonnego, zakażeń i infestacji, nowotworów, zaburzeń układu rozrodczego i piersi oraz zaburzeń naczyniowych po 96 tygodniach leczenia.

Brak IS różnic pomiędzy rytuksymabem a placebo raportowano w zakresie częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych prowadzących do odstawienia rytuksymabu oraz zgonów (krytyczny punkt końcowy).

7.4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowe informacje na podstawie danych URPL/EMA

Analitycy Agencji w dniu 7 sierpnia 2025 r. przeprowadzili wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB) oraz Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA). Nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, które nie zostały ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktów zawierających substancję czynną rytuksymab, aktualnej na dzień zakończenia prac

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Riximyo / ChPL Ruxience / ChPL Truxima

(ostatnia aktualizacja odpowiednio: 05.08.2025 r. / 14.07.2025 r. / 28.05.2025 r.)

Pacjenci z NHL i PBL

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) leku u pacjentów otrzymujących produkt Riximyo / Ruxience / Truxima 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 Riximyo / Ruxience / Truxima .

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 poważnych działań niepożądanych leku zalicza się: działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), infekcje, zdarzenia sercowo-naczyniowe.

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

Pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu rytuksymabu były reakcje związane z wlewem dożylnym. Częstość występowania w badaniach klinicznych ostrych reakcji związanych z wlewem wynosiła 23 % w przypadku 1. wlewu i zmniejszała się w kolejnych wlewach leku. Ciężkie ostre reakcje związane z wlewem występowały niezbyt często (0,5% pacjentów) i były głównie obserwowane w czasie pierwszego cyklu. Oprócz działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z użyciem produktu Riximyo / Ruxience / Truxima, w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłoszono postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię oraz reakcję podobną do choroby posurowiczej.

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

8.1. Aktualne wydatki

Obecnie pacjenci w ocenianym wskazaniu leczenia są w ramach programu lekowego B.135. Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34). Jedynym lekiem refundowanym w ramach tego programu jest nitendanib. Ponadto wg opinii ekspertów klinicznych pacjenci stosują także mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid (w I linii leczenia) oraz rytuksymab i tocilizumab (we wskazaniach off-label, w ramach RDTL lub JGP, tocilizumab jedynie u pacjentów z twardziną układową). Dodatkowo jako alternatywny lek antyfibrotyczny eksperci wskazywali pirfenidon (finansowany w ramach RDTL).

Wg danych NFZ⁹ w 2024 roku w programie lekowym B.135 leczono 1034 pacjentów, a kwota refundacji NFZ wyniosła ok. 31,9 mln zł (patrz rozdz. 3.2).

Zgodnie z danymi ze Zintegrowanego Modelu Analitycznego Centrum e-Zdrowia (CeZ) w 2024 roku sprawozdano 672 pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10: J99.0 oraz 6188 pacjentów z rozpoznaniem wg kodu ICD-10: M34, czyli populację która potencjalnie mogłaby być zakwalifikowana do leczenia w PL B.135 po spełnieniu kryteriów włączenia.

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

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie kosztów stosowania rytuksymabu w ramach programu lekowego B.135. Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34). Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wyniki przedstawiono jako roczny koszt leczenia ocenianej populacji. Dodatkowo przedstawiono roczny koszt stosowania komparatorów, które są stosowane w ocenianej populacji.

8.2.1. Dane wejściowe

Populacja

Wielkość populacji leczonej rytuksymabem w ramach PL B.135 oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT (prof. B. Kwiatkowskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii, dr hab. Katarzyny Lewandowskiej oraz prof. Wojciecha Piotrowskiego). Wskazali oni, że wnioskowanym lekiem będzie leczonych od 100 (dr hab. K. Lewandowska) do 500 (prof. W. Piotrowski) pacjentów rocznie. Prof. B. Kwiatkowska oszacowała przyszłą populację leczoną rytuksymabem w PL B.135 na 160 pacjentów.

W swoich opiniach, ankietowani przez AOTMiT, eksperci kliniczni wskazywali ponadto, że pacjenci ze śródmiąższową chorobą płuc są już obecnie leczeni rytuksymabem w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) lub rozliczani wg Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). Liczebność tej populacji eksperci kliniczni szacują od kilkudziesięciu osób (dr hab. K. Lewandowska) do ok. 200 pacjentów (prof. B. Kwiatkowska). W związku z powyższym przyjęto założenie, że refundacja leczenia tej części populacji w ramach programu lekowego nie spowoduje dodatkowych obciążeń dla budżetu płatnika publicznego.

Obliczenia przygotowano w trzech wariantach minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym. W scenariuszu minimalnym przyjęto najniższe wartości szacowane przez ekspertów, w scenariuszu prawdopodobnym przyjęto średnią z zakresu podawanego przez ekspertów dotyczącego szacowanej populacji leczonej w PL B.135 oraz populacji, która jest obecnie leczona, a w scenariuszu maksymalnym przyjęto maksymalne wartości szacowane przez ekspertów oraz średnią liczebność obecnie leczonych pacjentów.

⁹ <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>

Tabela 19. Prognozowana wielkość populacji leczonej rytuksymabem w ramach PL B.135

Wariant	Minimalny	Prawdopodobny	Maksymalny
Szacowana populacja leczona rytuksymabem w ramach PL B.135	100	250	500
Populacja leczona rytuksymabem w ramach RDTL i JGP	50	100	100
Szacowana dodatkowa populacja objęta refundacją	50	150	400
Źródło przyjętych szacunków	Opinia dr hab. K. Lewandowska	Średnia z zakresu szacowanego przez ekspertów	Opinia prof. W. Piotrowski

Koszty

Koszt rytuksymabu przyjęto jako średnią arytmetyczną cenę za 1 mg substancji rozliczoną za okres od czerwca 2024 roku do maja 2025 roku zgodnie z Komunikatem DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikat DGL 2025¹⁰).

Dawkowanie rytuksymabu przyjęto zgodnie z proponowanym programem lekowym, tj. jeden cykl leczenia to dwie infuzje dożylnie po 1000 mg każda, podawane w odstępie 2 tygodni. Wg proponowanego PL „*kolejne cykle, w zależności od odpowiedzi klinicznej, mogą być podawane w odstępie nie krótszym niż 6 m-cy od podania drugiej infuzji poprzedniego cyklu*”, w związku z czym przyjęto że rocznie zostaną podane 2 cykle leczenia (4 infuzje po 1000 mg rytuksymabu).

Jako koszt dodatkowych komparatorów przyjęto (należy zwrócić uwagę, że tocilizumab stosowany jest jedynie u pacjentów z twardziną układową):

- dla nintedanibu – koszt zrefundowanych jednostek rozliczeniowych (mg) produktu leczniczego Ofev wg danych NFZ za 2024 rok zawartych w Uchwale Rady NFZ nr 6/2025/IV¹¹ oraz raportu refundacyjnego DGL za rok 2024¹²;
- dla tocilizumabu – analogicznie jak w przypadku rytuksymabu - jako średnią cenę za 1 mg substancji rozliczoną za ostatni rok zgodnie z Komunikatem DGL,
- dla mykofenolanu mofetylu (MMF) oraz cyklofosfamidu – średni koszt substancji wg Obwieszczenia MZ z dn. 17.06.2025;

Dawkowanie nintedanibu przyjęto również zgodnie z proponowanym programem lekowym, wg którego „*maksymalna dawka dobową nintedanibu to 300 mg*”. Na podstawie AWA Ofev 2022 (OT.4231.58.2022¹³) przyjęto, że 79% pacjentów stosuje dawkę maksymalną (300 mg) a 21% pacjentów dawkę 200 mg, zatem przyjęta do obliczeń średnia dobową dawkę leku to 279 mg.

Dawkowanie tocilizumabu przyjęto wg przeglądu systematycznego Ghazipura 2023¹⁴ (we włączonych do przeglądu badaniach klinicznych pacjenci stosowali TOC podskórnie w dawce 162 mg raz w tygodniu). Dawkowanie mykofenolanu mofetylu przyjęto wg AWA Ofev 2022 na poziomie 2,5 g/dziennie, natomiast dla cyklofosfamidu przyjęto dawkowanie wg wytycznych klinicznych (ACR/CHEST 2023 i EULAR 2023), tj. 150 mg/dzień.

Roczne koszty stosowania ww. leków w przeliczeniu na 1 pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej. W obliczeniach uwzględniono jedynie koszty samych leków, natomiast pominięto koszt związany z podaniem leków.

¹⁰ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8810.html>

¹¹ <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025iv.6694.html>

¹² <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8792.html>

¹³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7872-107-2022-zlc?highlight=WYJvZmV2II0=>

¹⁴ <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12042949/>

Tabela 20. Roczny koszt stosowania wnioskowanego leku i komparatorów u jednego pacjenta

Parametr	Rytuksymab	Nintedanib	Tocilizumab	MMF	Cyklofosfamid
Dawkowanie roczne [mg]	4000	101 835	8424	912 500	54 750
Cena [zł/mg]*	3,66	0,55	3,07	0,003	0,036
Roczny koszt leku w przeliczeniu na 1 pacjenta [zł]	11 120	56 009	25 862	2738	1967

* średnia cena za 1 mg

Porównanie rocznych kosztów stosowania rytuksymabu oraz potencjalnych komparatorów wskazuje, że terapia wnioskowanym lekiem jest droższa od terapii mykofenolanem mofetylu oraz terapii cyklofosfamidem, natomiast tańsza od pozostałych alternatywnych opcji terapeutycznych.

Ponadto proponowany program lekowy umożliwia również leczenie terapią skojarzoną nintedanib+mykofenolan mofetylu „w przypadku pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową, u których mykofenolan mofetylu jest dobrze tolerowany i nie jest przeciwwskazany”. Terapia taka byłaby najdroższą opcją stosowaną we wnioskowanej populacji.

8.2.2. Wyniki

Prognozowany wpływ na wydatki płatnika publicznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet. Perspektywa NFZ

Wariant	Oszacowany dodatkowy wpływ na budżet płatnika publicznego (zł)
Minimalny	556 000
Prawdopodobny	1 668 000
Maksymalny	4 448 000

Zgodnie z oszacowaniami roczny koszt stosowania rytuksymabu we wnioskowanej populacji wyniesie od 556 tys. zł do nawet 4,45 mln zł w zależności od przyjętego wariantu populacyjnego.

Ograniczenia:

- Największym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest niepewność dotycząca szacowanej populacji leczonej wnioskowanym lekiem. Szacunki ekspertów klinicznych, ankietowanych przez AOTMiT, nie są spójne i wynoszą od 100 do 500 pacjentów.

Ponadto eksperci kliniczni wskazywali, że populacja pacjentów leczonych w PL B.135 nie zwiększy się w istotny sposób na skutek wprowadzenia do refundacji rytuksymabu. Nie doprecyzowali jednak, czy w związku z tym oszacowana populacja leczona rytuksymabem przejmie udział od populacji, którzy w scenariuszu obecnym leczeni byłiby nintedanibem. W takim przypadku włączenie do refundacji rytuksymabu spowodowałoby oszczędności dla budżetu płatnika publicznego, jako że terapia tym lekiem jest tańsza od terapii nintedanibem.

Niepewność dotyczy też populacji obecnie leczonej rytuksymabem w ocenianym wskazaniu. Eksperti oszacowali ją na kilkadziesiąt do 200 osób i wskazali, że koszt leczenia tych pacjentów ponosi obecnie płatnik publiczny poprzez RDTL lub JGP (niestety analitycy Agencji nie dysponują danymi o wielkości tych kosztów). Należy również podkreślić, że ankietowani eksperci wskazywali, iż nie wszyscy pacjenci obecnie leczeni rytuksymabem będą się kwalifikować do leczenia w ramach PL B.135.

- Do obliczeń kosztu poszczególnych terapii przyjęto jedynie koszty samych leków (jedynie w przypadku cyklofosfamidę koszt uwzględnia również podanie oraz hospitalizację). W przypadku nintedanibu oraz MMF koszty te są pomijalne gdyż leki te są w formie tabletek, a tocilizumab podawany jest podskórnie. Natomiast w przypadku rytuksymabu należałoby również doliczyć koszt przeprowadzenia 4 infuzji w ciągu roku.

9. Uwagi do zapisów programu lekowego

W ramach opinii uzyskanych od ekspertów klinicznych, Prof. Brygida Kwiatkowska nie zgłosiła uwag do proponowanych zapisów programu lekowego dotyczących rytuksymabu. Prof. Wojciech Piotrowski wskazał na potrzebę dopuszczenia możliwości kwalifikacji chorych przez ośrodki pulmonologiczne, nie wskazał uwag do pozostałych części programu. Uwagi Dr hab. n. med. Katarzyny Lewandowskiej przedstawiono w tabeli poniżej.

Ponadto w kolejnej tabeli przedstawiono zestawienie zmian w zapisach aktualnie obowiązującego programu B.135 zaproponowanych w ocenianym projekcie, wraz z oceną ekspertów dotyczących zasadności tych zmian.

Tabela 22. Uwagi do proponowanego programu lekowego zgłoszone przez eksperta

Część programu	Dr hab. n. med. Katarzyna Lewandowska
Kryteria kwalifikacji do programu	Pkt. 1a: proponuję dołączenie stwierdzenia: „w tym również w przebiegu układowej choroby tkanki łącznej” – nie ma uzasadnienia aby ograniczać leczenie tylko do chorych na twardzinę lub chorych bez układowej choroby tkanki łącznej. Pkt. 2: dołączenie stwierdzenia „i pulmonologiczne” – obecnie prowadzone jest w ośrodkach pulmonologicznych leczenie wszystkich chorych z ILD niezależnie od choroby wywołującej, inny jest jedynie Zespół Koordynujący podejmujący decyzję o kwalifikacji do programu; ośrodki pulmonologiczne posiadają też doświadczenie w leczeniu rytuksymabem chorych na zapalenie naczyń (program B.135) oraz w innych jednostkach chorobowych poza wskazaniami (GLILD), nie widzę powodów, aby ograniczyć stosowanie rytuksymabu jedynie do ośrodków reumatologicznych. Pkt. 6: wartość powinna być zmieniona na „CO NAJMNIEJ 30%” – sformułowanie „powyżej 30%” jest zapewne wynikiem niedopatrzenia, nie wynika bowiem z żadnych dostępnych danych, lek był badany u chorych z wartością TLco 30% lub więcej. Pkt. 1.2.3 podpunkt 1): należy dodać podpunkt b) o następującym brzmieniu „b) przewlekłego zapalenia płuc z nadwrażliwości lub sarkoidozy lub idiopatycznego niespecyficznego śródmiąższowego zapalenia płuc lub nieklasyfikowanego idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc lub niesklasyfikowanej śródmiąższowej choroby płuc zgodnie z aktualnymi rekomendacjami (ustalonym w ośrodkach pulmonologicznych) – kwalifikacji dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Śródmiąższowych Płuc”. Pkt. 1.2.3 należy dodać podpunkt 3) o następującym brzmieniu: 3) współistnienie istotnej komponenty zapalnej choroby śródmiąższowej (np. obecność zmian o typie matowej szyby w badaniu TKWR lub podwyższony odsetek limfocytów w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego).
Określenie czasu leczenia w programie	brak
Kryteria wyłączenia z programu	W dodanym zapisie dotyczącym kontynuacji leczenia proponuję następującą zmianę: „lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych lub do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorych na Choroby Śródmiąższowe Płuc o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia nintedanibem lub rytuksymabem w programie lekowym.”
Kryteria ponownego włączenia do programu	brak
Schematy dawkowania i modyfikacji dawkowania leków w programie	Pkt. 3 Podpunkt 7 należy dodać: „lub Zespół Koordynacyjny do Spraw Chorób Śródmiąższowych”.
Badania kwalifikacji leczenia przy do	Pkt. 1.5 – oznaczenie kwasu moczowego w surowicy – w większości przypadków chorób śródmiąższowych nie ma uzasadnienia, proponuję dodać „do decyzji lekarza prowadzącego”
Monitorowanie leczenia	brak
Monitorowanie programu	brak

W proponowanym programie lekowym, oprócz zapisów związanych z włączeniem rytuksymabu do PL B.135, dokonano modyfikacji niektórych zapisów, które dotyczą również nintedanibu. W związku z powyższym w formularzach ankietowych wysłanych do ekspertów klinicznych zawarto prośbę o odniesienie się do tych zmian.

Tabela 23. Ocena zasadności zmian w proponowanym PL B.135 przez ekspertów klinicznych

Zapis w aktualnie obowiązującym PL B.135 ¹⁵	Zapis w proponowanym, zmienionym PL B.135	Ocena zasadności zmiany		
		Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Piotrowski	Dr hab. n. med. Katarzyna Lewandowska
Kryteria wyłączenia z programu				
wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL	wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania	Uzasadnione Lekarz prowadzący jest odpowiedzialny za bezpieczeństwo stosowanego leczenia a nie Zespół koordynacyjny	Zmiana zasadna	Zasadne
Brak	w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, w przypadku spełnienia przez pacjenta kryterium braku adekwatnej odpowiedzi określonej w pkt. 3.1, jeśli w opinii lekarza prowadzącego przerwanie terapii może zagrażać zdrowiu i życiu pacjenta, a jednocześnie brak jest innej refundowanej terapii, jaką pacjent mógłby być skutecznie leczony, lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia nintedanibem lub rytuksymabem w programie lekowym. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie nintedanibem lub rytuksymabem w przypadku wystąpienia kryterium wyłączenia z programu określonego w pkt. 3.1 nie jest możliwe	Uzasadnione W przypadku kiedy zostały wyczerpane wszystkie możliwości terapeutyczne utrzymanie leczenia, które nie daje pogorszenia stanu chorego albo tylko minimalna poprawę daje szanse pacjentowi na uratowanie lub wydłużenia życia	Zmiana zasadna, proponuję dodać zespół koordynacyjny ds. leczenia śródmiąższowych chorób płuc	Zasadne
Badania przy kwalifikacji do programu				
oznaczenie czasu protrombinowego (PT) – dotyczy kwalifikacji do leczenia SSc-ILD,	brak	Uzasadnione Nie ma uzasadnienia medycznego żeby to badanie wykonywać	Zmiana zasadna	Zasadne
test Quantiferon - wyłącznie u chorych na układowe choroby tkanki łącznej przyjmujących leki biologiczne lub immunosupresyjne lub cytotoksyczne lub inne modyfikujące chorobę (do decyzji lekarza),	brak	Uzasadnione Každy chory ma wykonywane to badanie na wcześniejszych etapach choroby przed włączeniem pierwszych leków immunomodulujących	Zmiana niezasadna, nieistotna w przypadku nintedanibu ale ważna przy kwalifikacji do rituksimabu	Zasadne
pletyzmografia (maksymalnie do 3 m-cy przed kwalifikacją),	brak	Uzasadnione Nie ma w aktualnych rekomendacjach tego badania do wykrywania i monitorowania zmian śródmiąższowych w płucach	Zmiana zasadna, pletyzmografia nie jest badaniem wymagającym do kwalifikacji lub wyłączenia z leczenia	Zasadne

¹⁵ zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2025 r. (<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r>)

Zapis w aktualnie obowiązującym PL B.135 ¹⁵	Zapis w proponowanym, zmienionym PL B.135	Ocena zasadności zmiany		
		Prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska	Prof. dr hab. n. med. Wojciech Piotrowski	Dr hab. n. med. Katarzyna Lewandowska
• oznaczenie antygenu HBs - wyłącznie u chorych na układowe choroby tkanki łącznej przyjmujących leki biologiczne lub immunosupresyjne lub • cytotoksyczne lub inne modyfikujące chorobę, • oznaczenie przeciwciał anti-HCV - wyłącznie u chorych na układowe choroby tkanki łącznej przyjmujących leki biologiczne lub immunosupresyjne lub cytotoksyczne lub inne modyfikujące chorobę, • oznaczenie antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo) - wyłącznie u chorych na układowe choroby tkanki łącznej przyjmujących leki biologiczne lub immunosupresyjne lub cytotoksyczne lub inne modyfikujące chorobę,	Dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia rytuksymabem: • oznaczenie antygenu HBs - wyłącznie u chorych na układowe choroby tkanki łącznej przyjmujących leki biologiczne lub immunosupresyjne lub cytotoksyczne lub inne modyfikujące chorobę, • oznaczenie przeciwciał anti-HCV - wyłącznie u chorych na układowe choroby tkanki łącznej przyjmujących leki biologiczne lub immunosupresyjne lub cytotoksyczne lub inne modyfikujące chorobę, • oznaczenie antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo) - wyłącznie u chorych na układowe choroby tkanki łącznej przyjmujących leki biologiczne lub immunosupresyjne lub cytotoksyczne lub inne modyfikujące chorobę,	Uzasadnione Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami	Zmiana zasadna	Zasadne
Monitorowanie leczenia				
oznaczenie czasu protrombinowego (PT),	oznaczenie wskaźnika INR,	Uzasadnione Prawidłowe badanie to INR	Zmiana zasadna	Zasadne
badania czynnościowe układu oddechowego: 1) spirometrię, 2) wskaźnik transferu płucnego dla CO (TLco), 3) pletyzmografię, 4) gazometrię krwi lub pulsoksymetrię.	badania czynnościowe układu oddechowego: 1) spirometrię, 2) wskaźnik transferu płucnego dla CO (TLco), 3) gazometrię krwi lub pulsoksymetrię.	Uzasadnione Pletyzmografia nie jest rekomendowana jako badanie do monitorowania zmian śródmiąższowych płuc	Zmiana zasadna	Zasadne
brak	Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.	Uzasadnione Istnieje ryzyko odmiennych wyników zależnie od osób wykonujących niektóre badania jak i sprzętu	Zmiana zasadna	Zasadne

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907), w związku z 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, z późn. zm.), pismem z dnia 30.05.2025 r. znak PLR2.4506.8.2025.5.SGÓ, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności refundacji ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- rytuksymab

we wskazaniu pozarejestacyjnym, w ramach programu lekowego B.135. Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34).

Problem zdrowotny

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD, ang. *interstitial lung disease*) to choroba wynikająca z uszkodzenia komórek otaczających pęcherzyki płucne, co prowadzi do uogólnionego zapalenia, bliznowacenia oraz włóknienia płuc.ILD występuje u części pacjentów w przebiegu ponad 200 jednostek chorobowych o znanej lub nieznannej etiologii.

Choroba przebiegająca z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD, ang. *progressive fibrosing interstitial lung disease*) może występować u części pacjentów w przebiegu różnych chorób podstawowych, m.in. w przebiegu układowych autoimmunologicznych chorób reumatycznych (SARD-ILD, ang. *Systemic autoimmune rheumatic disease*), w tym twardziny układowej (SSc, ang. *systemic sclerosis*)

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinie ekspertów oraz zapisy programu lekowego B.135, potencjalnymi komparatorami dla ocenianej technologii (rytuksymabu) w leczeniu SARD-ILD są:

- Cyklofosfamid (CYC) i mykofenolan mofetylu (MMF) – standardowe terapie immunosupresyjne pierwszego lub drugiego rzutu w leczeniu śródmiąższowych chorób płuc.

Cyklofosfamid zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 17.06.2025 r. refundowany jest w ramach listy A1 m.in. we wskazaniu pozarejestacyjnym: śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc.

Mykofenolan mofetylu refundowany jest w ramach listy A1 m.in. we wskazaniach pozarejestacyjnych nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa.

- Nintedanib – lek antyfibrotyczny w leczeniu przewlekłych śródmiąższowych chorób płuc o fenotypie postępującym przebiegających z włóknieniem, refundowany m.in. w ramach programu lekowego B.135. Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34);
- Tocilizumab – leczenie śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej, zgodnie z opiniami ekspertów przedstawionymi w raporcie OT.422.1.10.2025 finansowany w ramach RDTL i JGP.

Analiza skuteczności

W ramach niniejszego przeglądu uwzględniono cztery metaanalizy badań oceniających skuteczność rytuksymabu w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc związanej z chorobami tkanki łącznej (CTD-ILD), w tym w przebiegu twardziny układowej (SSc), oraz jedno randomizowane badanie kliniczne (Maher 2023). Dwie metaanalizy (Wang 2022 i Xing 2021) koncentrowały się na porównaniu rytuksymabu z terapią konwencjonalną u pacjentów z CTD-ILD, a pozostałe dwie (Jang 2025 i Marcea 2024) dotyczyły wyłącznie populacji z SSc-ILD.

Do metaanalizy Wang 2022 włączono 16 badań oceniających FVC% i 13 badań analizujących DLCO%. Wśród trzech randomizowanych badań klinicznych wykazano istotny statystycznie spadek FVC% po leczeniu RTX (MD: -5,24; 95% CI: -9,94 do -0,54; p = 0,029). Z kolei zmiana DLCO% nie osiągnęła poziomu istotności (MD: 1,15; p = 0,681). W badaniach obserwacyjnych również odnotowano statystycznie istotne pogorszenie zarówno FVC% (MD: -1,24; p = 0,030), jak i DLCO% (MD: -7,71; p = 0,014) po leczeniu RTX. Co więcej, analiza czasowa sugerowała progresywny spadek obu wskaźników czynności płuc w kolejnych latach terapii, szczególnie po upływie dwóch lat.

Natomiast w metaanalizie Xing 2021 średnia poprawa FVC% była istotnie większa w grupie leczonej RTX niż w grupie kontrolnej – różnica wynosiła 5,40% (95% CI: 3,73 do 7,08; $p < 0,00001$), a heterogeniczność między badaniami była bardzo niska ($I^2 = 0\%$). Zmiany w wartościach DLCO% w grupie RTX nie różniło się IS od grupy kontrolnej (MD: -2,22; $p = 0,35$). Dodatkowo, metaanaliza trzech badań wykazała, że rytuksymab przynosił istotne korzyści w zakresie zmniejszenia skórnoego wskaźnika mRSS – różnica wynosiła -3,97 (95% CI: -7,07 do -0,87; $p = 0,01$), bez istotnej heterogeniczności ($I^2 = 0\%$).

Wyniki analiz Wang 2022 i Xing 2021 są częściowo rozbieżne. Wang 2022 sugeruje, że u części pacjentów leczonych RTX dochodzi do pogorszenia czynności płuc (spadek FVC% i DLCO%), zwłaszcza przy długotrwałej terapii. Z kolei metaanaliza Xing 2021 wskazuje na przewagę RTX nad terapią konwencjonalną w zakresie poprawy FVC% i skórnych objawów choroby (mRSS), ale nie potwierdza istotnej statystycznie poprawy w odniesieniu do DLCO%.

W badaniu RCT RECITAL (Maher 2023) nie zaobserwowano różnic w FVC% oraz DLCO% w grupie leczonej rytuksymabem i cyclofosamidem u pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc w przebiegu chorób tkanki łącznej.

W metaanalizie Jang 2025 wykazano, że rytuksymab istotnie ogranicza spadek FVC% u pacjentów z SSc-ILD w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym (SMD 0,64; 95% CI: 0,03–1,25; $p = 0,04$). Metaanaliza nie wykazała istotnych różnic w zmianach DLCO ani w wartości mRSS między rytuksymabem a leczeniem konwencjonalnym.

W metaanalizie Macrea 2024 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu u pacjentów z SSc-ILD. Wykazano istotną statystycznie poprawę FVC% po 24 tygodniach oraz w okresie 24–48 tygodni leczenia w porównaniu z placebo (MD ok. 3%, $p < 0,05$), przekraczającą minimalnie istotną klinicznie różnicę (MCID). Rytuksymab powodował również istotną redukcję wartości mRSS po 24 i 24–28 tygodniach leczenia (MD około -7 do -8,5; $p < 0,01$), także przekraczającą próg MCID. Po 48 tygodniach nie stwierdzono istotnych różnic dla FVC% ani mRSS między grupami. Nie wykazano istotnych różnic w zmianach DLCO, radiologicznej progresji choroby ani w jakości życia ocenianej kwestionariuszami SF-36 i HAQ-DI.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa terapii rytuksymabem u pacjentów z CTD-ILD została przedstawiona w czterech metaanalizach: Wang 2022, Xing 2021, Jang 2025 oraz Macrea 2024. W badaniu Wang 2022 oszacowano, że częstość działań niepożądanych związanych z rytuksymabem wynosiła około 30%, natomiast śmiertelność ogólna po leczeniu sięgała nieco ponad 11%. Infekcje, zwłaszcza dróg oddechowych oraz układu moczowego, występowały z różną częstością, a leczenie rytuksymabem wiązało się także z występowaniem takich zdarzeń jak hipogammaglobulinemia, neutropenia czy reakcje surowicze.

W badaniu Xing 2021 porównującym rytuksymab z terapią konwencjonalną wykazano, że ryzyko infekcji i działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego było istotnie niższe w grupie leczonej rytuksymabem, przy czym różnice w śmiertelności oraz reakcjach infuzyjnych nie były statystycznie istotne.

W metaanalizie Jang 2025 wykazano natomiast, że rytuksymab istotnie rzadziej powoduje leukopenię niż cyklofosamid, a choć obserwowano tendencję do rzadszego występowania zapalenia płuc i zakażeń układu moczowego przy zastosowaniu rytuksymabu, nie osiągnięto w tych przypadkach istotności statystycznej.

Wyniki metaanalizy Macrea 2024 wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa rytuksymabu, bez wzrostu ciężkich działań niepożądanych, co potwierdza jego miejsce jako skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc związanej z chorobami tkanki łącznej.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono sześć dokumentów wytycznych klinicznych: dwa dotyczące postępowania w chorobach śródmiąższowych płuc przebiegających z włóknieniem: polskie (PTChP 2022) oraz amerykańskie (ACR/CHEST 2023), jeden dotyczący leczenia śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej: amerykańskie (ATS 2024), dwa dotyczące postępowania w twardzinie układowej: europejskie (EULAR 2023) i brytyjskie (BSR 2024), a także jeden dokument dotyczący leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, uwzględniający wytyczne leczenia śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu RA (FSR 2024).

W odnalezionych wytycznych klinicznych mykofenolan mofetylu (MMF), wskazywany jest na lek pierwszego wyboru ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa i umiarkowaną skuteczność. Cyklofosamid stosowany jest głównie w cięższych lub szybko postępujących przypadkach, choć jego użycie wiąże się z większym ryzykiem działań niepożądanych. Tocilizumab, jako inhibitor IL-6, stanowi dodatkową opcję terapeutyczną u pacjentów z aktywnym procesem zapalnym. Ponadto, w terapii SSc-ILD zaleca się leki przeciwfibrotyczne, takie jak nintedanib oraz pirfenidon, które mogą spowalniać progresję zwłóknienia płuc.

Większość wytycznych zaleca stosowanie rytuksymabu jako skutecznej opcji terapeutycznej w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD), szczególnie u pacjentów z aktywnym zapaleniem oraz progresją zmian płucnych.

W zaleceniach ACR/CHEST 2023 dotyczących leczenia śródmiąższowej choroby płuc związanej z chorobami autoimmunologicznymi (SARD-ILD) u pacjentów z postępującą chorobą pomimo leczenia pierwszego rzutu warunkowo rekomenduje się zastosowanie mykofenolanu mofetylu, rytuksymabu, cyklofosfamid lub nintedanibu jako opcji terapeutycznych. Rytuksymab, w praktyce klinicznej stosowany jest najczęściej jako leczenie drugiego rzutu po nieskuteczności mykofenolanu mofetylu. Coraz więcej danych wskazuje jednak, że wcześnie zastosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z MMF może przynosić lepsze efekty niż monoterapia, co może wpłynąć na przyszłe kierunki leczenia tej grupy chorych.

Europejskie zalecenia EULAR dotyczące leczenia śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD) rekomendują stosowanie mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamid lub rytuksymabu jako leczenia immunosupresyjnego. W przypadku progresji zmian śródmiąższowych zaleca się również nintedanib, samodzielnie lub w skojarzeniu z MMF, można też rozważyć tocilizumab.

Z kolei wytyczne ATS 2024 sugerują stosowanie rytuksymabu u pacjentów z SSc-ILD (zalecenie warunkowe, bardzo niska jakość dowodów), podkreślając jego potencjalną skuteczność pomimo ograniczonych danych.

W aktualnych wytycznych dotyczących leczenia śródmiąższowych chorób płuc związanych z chorobami autoimmunologicznymi (SARD-ILD), postępowanie terapeutyczne zależy od przyczyny, charakterystyki klinicznej oraz dynamiki choroby.

Dodatkowo odnaleziono dwa stanowiska Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) z 2025 roku wskazujące na konieczność refundacji rytuksymabu we wskazaniach off-label, tj. Stanowisko PTR dot. dostępu do innowacyjnego leczenia w chorobach reumatycznych (PTR 2025a) oraz Stanowisko PTR dot. potrzeby poszerzenia refundacji terapii stosowanych poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label) w chorobach reumatycznych (PTR 2025b). W dokumentach PTR wskazano na potrzebę rozszerzenia refundacji rytuksymabu o wskazania off-label, szczególnie w SLE i SSc-ILD, zgodnie z aktualną wiedzą i rekomendacjami.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono walijskie rekomendacje refundacyjne z lat 2019-2024 (AWTTC 2019-2024) oraz rekomendację angielską NHS 2017.

Walijska agencja AWTTC w 2019 roku dopuściła zastosowanie rytuksymabu w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc, ale jako terapię ratunkową i poza oficjalnym wskazaniem rejestracyjnym, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów klinicznych i po wyczerpaniu innych metod leczenia (jako opcja drugiego lub trzeciego rzutu). W latach 2020-2024 AWTTC podtrzymywała swoją pierwotną decyzję ze względu na brak nowych istotnych dowodów, które zmieniłyby wcześniejszą decyzję. Każdorazowo podkreślano ograniczenia dowodów i konieczność dalszej obserwacji wyników leczenia w codziennej praktyce klinicznej.

Natomiast NHS England uznało, że rytuksymab nie powinien być rutynowo finansowany w leczeniu choroby tkanki łącznej związanej ze śródmiąższową chorobą płuc przede wszystkim ze względu na niskiej jakości dowody, niepewność co do skuteczności i bezpieczeństwa oraz brak danych o opłacalności leczenia.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z oszacowaniami ekspertów klinicznych wielkość rocznej populacji leczonej rytuksymabem w ramach PL B.135 wyniesie od 100 (dr hab. K. Lewandowska) do 500 (prof. W. Piotrowski) pacjentów rocznie. Prof. B. Kwiatkowska oszacowała przyszłą populację leczoną rytuksymabem w PL B.135 na 160 pacjentów.

Zgodnie z oszacowaniami roczny koszt stosowania rytuksymabu we wnioskowanej populacji wyniesie od 556 tys. zł do maksymalnie 4,45 mln zł w zależności od przyjętego wariantu populacyjnego.

Porównanie rocznych kosztów stosowania rytuksymabu oraz potencjalnych komparatorów wskazuje, że terapia wnioskowanym lekiem jest droższa od terapii mykofenolanem mofetylu oraz terapii cyklofosfamidem, natomiast tańsza od pozostałych alternatywnych opcji terapeutycznych.

Ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca szacowanej populacji która będzie leczona rytuksymabem w ramach PL B.135 i populacji, która jest obecnie leczona tym lekiem. Szacunki ekspertów klinicznych, ankietowanych przez AOTMiT, nie są spójne i wynoszą od 100 do 500 pacjentów dla populacji docelowo leczonej w ramach PL B.135 oraz od kilkudziesięciu do 200 pacjentów leczonych obecnie. Eksperci wskazywali również, iż nie wszyscy pacjenci obecnie leczeni rytuksymabem będą się kwalifikować do leczenia w ramach PL B.135.

Ponadto eksperci kliniczni wskazywali, że populacja pacjentów leczonych w PL B.135 nie zwiększy się w istotny sposób na skutek wprowadzenia do refundacji rytuksymabu. Nie doprecyzowali jednak, czy w związku z tym oszacowana populacja leczona rytuksymabem przejmie udział od populacji, którzy w scenariuszu obecnym leczeni byłiby nintedanibem. W takim przypadku włączenie do refundacji rytuksymabu spowodowałoby oszczędności dla budżetu płatnika publicznego, jako że lek ten jest tańszy od terapii nintedanibem.

11. Źródła

Badania pierwotne

- Maher 2023** Maher, T. M., Tudor, V. A., Saunders, P., Gibbons, M. A., Fletcher, S. V., Denton, C. P., ... & Zanghelini, F. (2023). Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 11(1), 45-54. DOI: [10.1016/S2213-2600\(22\)00359-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00359-9)

Badania wtórne

- Jang 2025** Jang, J. H., Her, M., Oh, J. H., Park, J. H., Jung, S. Y., Ko, J., & Lee, J. H. (2025). Rituximab in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Science Progress*, 108(2), 00368504251333912. <https://doi.org/10.1177/00368504251333912>
- Macrea 2024** Macrea, M., Ghazipura, M., Herman, D., Barnes, H., Knight, S. L., Silver, R. M., ... & Hossain, T. (2024). Rituximab in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the American Thoracic Society*, 21(2), 317-327. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202301-055OC>
- Wang 2022** Wang, Y., & Li, L. (2023). Rituximab for connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 26(2), 225-235. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14495>
- Xing 2021** Xing, N. S., Fan, G. Z., Yan, F., Liu, Y. P., & Zhang, R. (2021). Safety and efficacy of rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *International Immunopharmacology*, 95, 107524.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- ACR/CHEST 2023** Johnson, S. R., Bernstein, E. J., Bolster, M. B., Chung, J. H., Danoff, S. K., George, M. D., ... & Ilev, I. (2024). 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the treatment of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis & rheumatology*, 76(8), 1182-1200. <https://doi.org/10.1002/art.42861>
- ATS 2024** Raghu, G., Montesi, S. B., Silver, R. M., Hossain, T., Macrea, M., Herman, D., ... & Ghazipura, M. (2024). Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: evidence-based recommendations. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 209(2), 137-152. <https://doi.org/10.1164/rccm.202306-1113ST>
- AWMSG 2024** . Rituximab. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/one-wales-medicines-process/ow-decisions/rituximab-for-interstitial-lung-disease/>
- NHS 2017** . Rituximab for connective tissue disease associated with interstitial lung disease. <https://www.england.nhs.uk/publication/rituximab-for-connective-tissue-disease-associated-with-interstitial-lung-disease/>
- BSR 2024** Denton, C. P., De Lorenzis, E., Roblin, E., Goldman, N., Alcacer-Pitarch, B., Blamont, E., ... & Ong, V. H. (2024). The 2024 British Society for Rheumatology guideline for management of systemic sclerosis. *Rheumatology*, 63(11), 2956-2975. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae394>
- EULAR 2019** Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Bombardieri, S., Bootsma, H., De Vita, S., Dörner, T., ... & Mariette, X. (2020). EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(1), 3-18. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216114>
- EULAR 2023** Del Galdo, F., Lescoat, A., Conaghan, P. G., Bertoldo, E., Čolić, J., Santiago, T., ... & Allanore, Y. (2025). EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 84(1), 29-40. <https://doi.org/10.1136/ard-2024-226430>
- FSR 2024** Fautrel, B., Kedra, J., Juge, P. A., Rempenault, C., Drouet, J., Avouac, J., ... & Daien, C. (2024). 2024 update of the recommendations of the French Society of Rheumatology for the diagnosis and management of patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 91(6), 105790. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2024.105790>
- PTChP 2022** Piotrowski, W. J., Martusewicz-Boros, M. M., Białas, A. J., Barczyk, A., Batko, B., Błasińska, K., ... & Śliwiński, P. (2022). Guidelines of the polish respiratory society on the diagnosis and treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Advances in Respiratory Medicine*, 90(5), 425-450. <https://doi.org/10.3390/arm90050052>

ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 Raghu, G., Remy-Jardin, M., Richeldi, L., Thomson, C. C., Inoue, Y., Johkoh, T., ... & Wilson, K. C. (2022). Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 205(9), e18-e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>

Pozostałe publikacje

AWA Ofev (OT.4231.58.2022) Ofev (nintedanib) w ramach programu lekowego „Leczenie nintedanibem choroby śródmiąższowej płuc o fenotypie postępującym przebiegającej z włóknieniem (PF-ILD) (ICD-10 D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1)” <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7872-107-2022-zlc>

Boyle 2025 Boyle, N., Miller, J., Quinn, S., Maguire, J., Fabre, A., Morrisroe, K., ... & McCarthy, C. (2025). Systemic autoimmune rheumatic diseases-associated interstitial lung disease: a pulmonologist's perspective. *Breathe*, 21(2). <https://doi.org/10.1183/20734735.0171-2024>

ChPL Riximyo Charakterystyka Produktu Leczniczego (ostatnia aktualizacja 05.08.2025 r.)

ChPL Ruxience Charakterystyka Produktu Leczniczego (ostatnia aktualizacja 14.07.2025 r.)

ChPL Truxima Charakterystyka Produktu Leczniczego (ostatnia aktualizacja 28.05.2025 r.)

Gogulska 2022 Gogulska, Z., Smoleńska, Ż., Szymanowska-Narloch, A., & Zdrojewski, Z. (2022). Choroba śródmiąższowa płuc w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej—wspólny problem reumatologa i pulmonologa. *Varia Medica*, 6(1), 75-80. https://journals.viamedica.pl/varia_medica/article/view/93981

PTR 2025a Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dot. dostępu do innowacyjnego leczenia w chorobach reumatycznych w Polsce od 1 stycznia 2025 r.; https://www.reumatologia.ptr.net.pl/files/stanowisko_ptr_dostp_do_innowacyjnego_leczenia_w_c_horobach_reumatycznych_w_polsce_2025.pdf (data dostępu: 07.08.2025 r.)

PTR 2025b Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dot. konieczności poszerzenia dostępu do leczenia poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label) w chorobach reumatycznych w Polsce; https://www.reumatologia.ptr.net.pl/files/stanowisko_polskiego_towarzystwa_reumatologicznego_klasyczne_leczenie_off_label_2025.pdf (data dostępu: 07.08.2025 r.)

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data wyszukiwania: 30.07.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(rituximab[MeSH Terms]) OR (rituximab[Title/Abstract] OR Mabthera[Title/Abstract] OR Rituxan[Title/Abstract] OR CD20 antibody[Title/Abstract])	35,663
2	(interstitial lung disease[MeSH Terms]) OR (interstitial lung disease[Title/Abstract] OR ILD[Title/Abstract] OR progressive fibrosing ILD[Title/Abstract] OR PF-ILD[Title/Abstract] OR diffuse parenchymal lung disease[Title/Abstract])	99,495
3	connective tissue disease associated interstitial lung disease[Title/Abstract] OR CTD-ILD[Title/Abstract] OR systemic autoimmune rheumatic diseases SARDs[Title/Abstract] OR SARD-ILD[Title/Abstract]	573
4	connective tissue disease[Title/Abstract] OR CTD[Title/Abstract] OR systemic sclerosis[Title/Abstract] OR scleroderma[Title/Abstract] OR rheumatoid arthritis[Title/Abstract] OR systemic lupus erythematosus[Title/Abstract] OR MCTD[Title/Abstract] OR polymyositis[Title/Abstract] OR dermatomyositis[Title/Abstract]	241,291
5	#2 OR #3	99,499
6	#4 AND #5	9,205
7	#1 AND #6	384

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 30.07.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp rituximab/	125722
2	rituximab.ab,kw,ti.	71375
3	1 or 2	129836
4	exp Interstitial Lung Diseases/	140386
5	Interstitial Lung Diseases.ab,kw,ti.	6109
6	4 or 5	140967
7	exp connective tissue disease/	561933
8	connective tissue disease.ab,kw,ti.	14299
9	7 or 8	563262
10	exp systemic sclerosis/	37480
11	(systemic sclerosis or scleroderma).ab,kw,ti.	42624
12	10 or 11	48700
13	3 and 6 and 9 and 12	1049

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 30.07.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	rituximab OR Mabthera OR Rituxan OR CD20 antibody	7063
#2	interstitial lung disease OR ILD OR progressive fibrosing ILD OR PF-ILD OR diffuse parenchymal lung disease	2743
#3	connective tissue disease associated interstitial lung disease OR CTD-ILD OR systemic autoimmune rheumatic diseases SARDs OR SARD-ILD	133
#4	connective tissue disease OR CTD OR systemic sclerosis OR scleroderma OR rheumatoid arthritis OR systemic lupus erythematosus OR MCTD OR polymyositis OR dermatomyositis	28326
#5	#2 OR #3 AND #4	2745
#6	#1 AND #5	108

12.2. Wykaz produktów leczniczych

Tabela 27. Wykaz refundowanych technologii medycznych zawierających substancję czynną rytuksymab na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r., wykaz B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego oraz wykaz C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	GTIN	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją*
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	07613421032975	1035.0, Rituximabum	959,00	1035,72	1097,86	1097,86	<1>B.33.; <2>B.75.; <3>B.97.; <4>B.98; <5>B.157; <6>C.51
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	07613421032982	1035.0, Rituximabum	2397,50	2589,30	2744,66	2744,65	<1>B.33.; <2>B.75.; <3>B.97.; <4>B.98; <5>B.157; <6>C.51
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05415062360507	1035.0, Rituximabum	441,00	476,28	504,86	504,86	<1>B.33.; <2>B.75.; <3>B.97.; <4>B.98; <5>B.157; <6>C.51
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05415062360521	1035.0, Rituximabum	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28	<1>B.33.; <2>B.75.; <3>B.97.; <4>B.98.; <5>B.157; <6>C.51
Rituximabum	Truxima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909991364908	1035.0, Rituximabum	882,00	952,56	1009,71	1009,71	<1>B.33.; <2>B.75.; <3>B.97.; <4>B.98; <5>B.157; <6>C.51
Rituximabum	Truxima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991336349	1035.0, Rituximabum	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28	<1>B.33.; <2>B.75.; <3>B.97.; <4>B.98; <5>B.157; <6>C.51

* B.33 - Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08); B.75 - Leczenie pacjentów z układowymi zapaleniami naczyń (ICD-10: M30.1, M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8); B.97 - Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3); B.98 - Leczenie pediatrycznych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10: D69.3); B.157 - Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70)