



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Rytuksymab

w programie lekowym:

**B.150 Leczenie chorych z toczniem
rumieniowatym układowym (TRU, SLE)
(ICD-10: M32)**

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

Nr: OT.422.1.8.2025

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 2022r., 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 oraz art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025, poz. 907).

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 AstraZeneca AB

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025, poz. 907).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

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. 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b oraz art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025, poz. 907).

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: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ANI	anifrolumab
AZA	azatiopryna
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź
CRR	całkowita odpowiedź nerkowa (ang. complete renal response)
CUA	analiza kosztów-użyteczności
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności
CYC	cyklofosfamid
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GKS	glikokortykosteroidy
HCQ	hydroksychlorochina
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems version 10)
ICN	inhibitory kalcyneuryny
IS	Leki immunosupresyjne
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025 poz. 750, z późn. zm.)
LN	nefropatia toczniowa (ang. lupus nephritis)
MCR	znaczna odpowiedź kliniczna (ang. major clinical response):
MMF	mykofenolan mofetylu
MPA	kwas mykofenolowy
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NR	brak odpowiedzi (ang. no response)
PCR	częściowa odpowiedź kliniczna (ang. partial clinical response):
PLA	placebo
PR	częściowa odpowiedź
PRR	częściowa odpowiedź nerkowa (ang. partial renal response)
RTX	rytuksymab
SAE	poważne zdarzenia niepożądane
SLE (TRU)	toczeń rumieniowaty układowy
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)

Spis treści

1. Podstawowe Informacje o zleceniu	5
2. Kluczowe informacje i wnioski	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem zdrowotny	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.2. Liczebność populacji objętej wskazaniem.....	12
5. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	14
5.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	14
5.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii.....	14
5.3. Alternatywne technologie medyczne.....	15
6. Opinie ekspertów klinicznych	16
7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	18
8. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	21
9. Wskazanie dowodów naukowych	22
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	22
9.2. Analiza publikacji włączonych do oceny klinicznej.....	22
9.2.1. Analiza skuteczności klinicznej.....	22
9.2.2. Analiza skuteczności praktycznej	27
9.2.3. Analiza bezpieczeństwa	29
9.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	32
9.2.5. Ograniczenia analizy klinicznej.....	33
10. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	34
10.1. Efektywność kosztowa technologii.....	34
10.1.1. Założenia i dane wejściowe	34
10.1.2. Wyniki farmakoekonomiczne	37
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ..	38
10.3. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	44
11. Źródła.....	45
12. Załączniki.....	46
Zał. 1. Strategie wyszukiwania	46
Zał. 2. Diagram selekcji badań PRISMA	48

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT

30.05.2025 r.

Znak pisma zlecającego

PLR2.4506.9.2025.RB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- rytuksymab we wskazaniu pozarejestrowanym w ramach programu lekowego B.150 LECZENIE CHORYCH Z TOCZNIEM RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM (TRU, SLE) (ICD-10: M32).

Typ zlecenia:

art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.) – do zadań Rady Przejrzystości należy wydawanie opinii w zakresie, o którym mowa w art. 40 przesłanki decyzji o objęciu refundacją leku niezbędnego dla ratowania życia i zdrowia w sytuacji szczególnej.

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

Oceniana technologia medyczna:

- rytuksymab w toczeniu rumieniowatym układowym

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję rytuksymab, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem 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.

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Podmiot odpowiedzialny
Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	07613421032975	Sandoz GmbH
Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	07613421032982	
Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05415062360507	Pfizer Europe MA EEIG
Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05415062360521	
Truxima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909991364908	Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Truxima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991336349	

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

- pacjenci w wieku ≥ 18 lat oraz dzieci po okresie dojrzewania: z rozpoznaniem TRU na podstawie obowiązujących kryteriów klasyfikacyjnych EULAR/ACR, oraz
 - z aktywną chorobą zdefiniowaną jako: wartość SLEDAI-2K ≥ 6 , w tym wartość klinicznego SLEDAI-2K ≥ 4 , lub
 - ocena stopnia aktywności choroby w skali BILAG-2004 ≥ 1 A lub ≥ 2 B, oraz
 - wartość ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza w skali 0-3 (PGA) > 1 ,
- pomimo stosowania GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce ≥ 5 mg/dobę oraz co najmniej dwóch leków spośród rekomendowanych dla danej postaci klinicznej TRU, jak metotreksat lub mykofenolan mofetylu lub cyklofosfamid lub azatiopryna lub leki antymalaryczne lub inhibitory kalcyneuryny lub immunoglobuliny lub anifrolumab zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR przez okres co najmniej 6 miesięcy lub krócej w przypadku nietolerancji lub działań niepożądanych, jeśli zastosowanie danego leku nie jest przeciwwskazane oraz nie istnieją ograniczenia dotyczące jego stosowania;

2. Kluczowe informacje i wnioski

Podstawowe informacje

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.), pismem znak PLR2.4506.9.2025.RB (data wpływu do AOTMiT 30.05.2025 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania **rytuksymabu we wskazaniu pozarejestacyjnym – toczeń rumieniowaty układowy**.

Lek miałby być udostępniony w ramach programu lekowego B.150 LECZENIE CHORYCH Z TOCZNIEM RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM (TRU, SLE) (ICD-10: M32).

Na podstawie wytycznych klinicznych za alternatywne technologie medyczne można uznać: GKS, cyklofosfamid, hydroksychlorochinę, analogi kwasu mykofenolowego, metotreksat, inne leki anty-CD20, azatioprynę, belimumab, anifrolumab lub cyklosporynę.

Analiza kliniczna

Badanie LUNAR

W badaniu RCT LUNAR w którym badano populację pacjentów z nefropatią toczniową zgodnie z wynikami badania w 52. tygodniu wskaźniki odpowiedzi nerek nie różniły się statystycznie między grupami RTX i PLC ($p=0,55$). CRR wyniósł odpowiednio 26,4% i 30,6% w grupach RTX i PLC. Wskaźnik PRR wynosił znacząco więcej w grupie badanej, niż kontrolnej, odpowiednio 30,6% i 15,3%. Ogólny odsetek odpowiedzi nerek na leczenie wynosił odpowiednio 56,9% w grupie dla rytuksymabu i 45,8% w grupie placebo ($p=0,18$).

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statycznie różnic między grupami rytuksymabu i placebo. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego CRR wynosiła 12 miesięcy w obu grupach ($HR=1,13$, $p=0,63$).

Zdarzenia niepożądane, w tym te, które mogły być związane z badaniem leku, występowały z podobną częstotliwością w obu grupach leczenia. Neutropenia, leukopenia i niedociśnienie występowały częściej w grupie rytuksymabu. AEs związane z infekcją do 78 tygodnia występowały z podobną częstotliwością w ramionach placebo i rytuksymabu (odpowiednio 90% i 85% pacjentów). Poważne AEs częściej u pacjentów leczonych placebo niż u pacjentów leczonych rytuksymabem (74,3 vs 42,9 na 100 pacjento-lat. AEs związane z infuzją występowały z podobną częstością w obu ramionach leczenia, występowały najczęściej po pierwszym wlewie, a ich częstotliwość zmniejszała się wraz z kolejnymi wlewami.

Badanie EXPLORER

W badaniu RCT EXPLORER w 52. tygodniu nie odnotowano różnicy dla całkowitych odpowiedzi klinicznych lub częściowych odpowiedzi klinicznych między grupą rytuksymabu (12,4% z MCR i 17,2% z PCR), a grupą placebo (15,9% z MCR i 12,5% z PCR). Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł odpowiednio 29,6% i 28,4%. Wśród pacjentów z MCR, u których dawkę prednizonu zmniejszono do <10 mg/dobę od 24. do 52. tygodnia, było 9 pacjentów (10,2%) w grupie placebo i 14 pacjentów (8,3%) w grupie rytuksymabu.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia choroby była podobna w obu grupach leczonych: 3,7 miesiąca u pacjentów leczonych rytuksymabem w porównaniu z 4,1 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo ($HR=0,97$; $p=0,898$). Natomiast mediana czasu do ciężkiego zaostrzenia wynosiła 10,1 miesiąca u pacjentów leczonych rytuksymabem i 7,3 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo ($HR=0,97$; $p=0,138$).

Częstotliwość występowania poważnych powikłań związanych z badanym lekiem, była podobna w grupach pacjentów otrzymujących placebo i rytuksymab (36,4% pacjentów otrzymujących placebo i 37,9% u pacjentów leczonych rytuksymabem). Zdarzenia niepożądane związane z infuzją występowały w podobnym odsetku podczas pierwszego cyklu infuzji, po drugim cyklu występowały z mniejszą częstotliwością w grupie placebo niż w grupie rytuksymabu. Najczęstszymi AEs w grupie placebo były: zaburzenia ze strony układu nerwowego, ogólne, zaburzenia żołądkowo – jelitowe. W grupie rytuksymabu zaś: zaburzenia żołądkowo – jelitowe, zaburzenia ze strony układu nerwowego, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej i zaburzenia ogólne.

Badanie Terrier 2010

W badaniu praktyki klinicznej Terrier 2010 po 6 ($SD \pm 3$) miesiącach po infuzji RTX całkowitą odpowiedź zaobserwowano u 77% pacjentów zgodnie z oceną lekarza prowadzącego pacjenta i u 71% pacjentów w ocenie SELENA–SLEDAI (zmniejszenie wyniku ≥ 3). Średni wynik SELENA–SLEDAI i średnia dawka prednizonu

zmniejszyły się odpowiednio z $10,8 \pm 8,8$ do $3,4 \pm 5,2$ ($p < 0,0001$) i z $30,3 \pm 23,6$ mg/dzień do $12,3 \pm 10,1$ mg/dzień ($p < 0,0001$). U 41% (31 z 76) pacjentów z odpowiedzią, których obserwowano przez >6 mies., nastąpił nawrót choroby po średniej $14,9 \pm 7,6$ mies. od ostatniej infuzji RTX. Średni czas trwania obserwacji 45 pacjentów bez nawrotu choroby wyniósł $16,6 \pm 11,3$ mies. Wśród pacjentów z nawrotami choroby, wskazaniami wyjściowymi do leczenia RTX były głównie zmiany skórne i/lub stawowe ($n=14$), cytopenia autoimmunologiczna ($n = 10$), toczniowe zapalenie nerek ($n = 5$) oraz neuropatia obwodowa i śródmiąższowe zapalenie płuc ($n = 1$ każde). Dwudziestu pięciu z 31 pacjentów z nawrotami choroby otrzymało ponowne leczenie RTX. Po ponownym leczeniu odpowiedź odnotowano u 20 z 22 pacjentów (91%) z dostępnymi danymi.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 16 pacjentów, zaobserwowano dwie ciężkie reakcje na infuzję (w tym wstrząs anafilaktyczny i niedociśnienie) oraz pięć reakcji przypominających chorobę posurowiczą. Ciężkie zakażenia odnotowano u 12 pacjentów, co odpowiadało wskaźnikowi ciężkich zakażeń wynoszącemu 6,6/100 pacjentolat. Osiemdziesiąt trzy procent ciężkich zakażeń wystąpiło w ciągu pierwszych 3 miesięcy po ostatniej infuzji RTX. Pięciu pacjentów zmarło z powodu ciężkiego zakażenia (3 przypadki) lub opornej na leczenie choroby autoimmunologicznej (2 przypadki). Wszyscy 3 pacjenci, którzy zmarli z powodu zakażenia, otrzymywali duże dawki kortykosteroidów (60 mg/dobę u 2 pacjentów i 20 mg/dobę u 1 pacjenta). Podawanie rytuksymabu przerwano u 12 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych.

Ocena farmakoekonomiczna

W ramach raportu przedstawiono zestawienie kosztochłonności oraz porównanie farmakoekonomiczne dla rytuksymabu i aktualnie stosowanych technologii – w populacji spełniającej aktualne kryteria programu lekowego dla anifrolumabu (przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności) i w brzmieniu nowym, w tym populacji niezbieżnej z anifrolumabem (ze względu na brak silnych dowodów klinicznych przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji).

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami:

- w populacji zbieżnej z anifrolumabem rytuksymab stanowi terapię kosztowo-efektywną w porównaniu z BSC, oszacowany ICUR wyniósł 88 286 PLN/QALYg (oszacowanie dla anifrolumabu vs BSC wyniosło ████████ PLN/QALYg);
- w populacji niezbieżnej, zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami współczynnik CUR wyniósł:
 - dla BSC – 4 372 PLN/QALY;
 - dla rytuksymabu – 24 631 PLN/QALY.

Oszacowania efektywności kosztowej związane są z ograniczeniami dot. budowy modeli zastosowanych w ocenie, w szczególności braku szczegółowej walidacji otrzymywanych wyników oraz przyjętych założeń dot. (względnej) skuteczności ocenianych technologii.

Analiza wpływu na budżet płatnika

Zgodnie z analizą danych rzeczywistych, informacjami od eksperta klinicznego oraz przeprowadzonym prognozowaniem, oszacowano liczbę chorych spełniających kryteria proponowanego programu lekowego na 90 osób w populacji zastanej oraz noworozpoznanych:

- rok 1.: 86 (76-100) pacjentów;
- rok 2.: 88 (77-102) pacjentów.

Na podstawie powyższych oszacowań oraz przyjętych założeń oszacowano następujące koszty inkrementalne związane z pozytywną decyzją o refundacji rytuksymabu w ocenianej populacji:

- rok 1.: ok. 2,16 mln. (2,06-2,26 mln) zł;
- rok 2.: ok. 3,50 mln. (3,20-3,90 mln) zł;

Przeprowadzona analiza związana jest z szeregiem założeń i ograniczeń, w szczególności rozpowszechnieniem choroby, liczbą chorych kwalifikujących się oraz przyjętymi przejęciami rynku. W oszacowaniach inkrementalnych nie uwzględniono zmian w liczbie chorych stosujących anifrolumab (zgodnie z opinią eksperta nie nastąpi przejmowanie rynku w populacji spełniającej kryteria do leczenia anifrolumabem).

3. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.), pismem znak PLR2.4506.9.2025.RB (data wpływu do AOTMiT 30.05.2025 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania **rytuksymabu** we wskazaniu pozarejestacyjnym – **toczeń rumieniowaty układowy** w ramach programu lekowego B.150 Leczenie chorych z toczeniem rumieniowatym układowym (TRU, SLE) (ICD-10: M32).

4. Problem zdrowotny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) to choroba przewlekła o wieloczynnikowej etiologii rozwijająca się na podłożu autoimmunologicznym, prowadząca do przewlekłego zapalenia oraz dysfunkcji wielu układów i narządów, w tym stawów, mięśni, skóry, nerek, układu sercowo-naczyniowego, ośrodkowego układu nerwowego, układu krwiotwórczego oraz układu krzepnięcia.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 toczeń rumieniowaty układowy oznaczany jest kodem M32:

- a) M32.0 – toczeń rumieniowaty układowy indukowany lekami,
- b) M32.1 – toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów Choroba Libman-Sacksa,
- c) M32.8 – inne postacie tocznia rumieniowatego układowego,
- d) M32.9 – nieokreślony toczeń rumieniowaty układowy.

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Naturalny przebieg choroby obejmuje fazę przedkliniczną, bezobjawową, która charakteryzuje się zaburzeniami odpowiedzi immunologicznej, czyli pojawieniem się zjawiska autoimmunizacji. W pierwszym okresie pojawiają się autoprzeciwciała wspólne dla wszystkich chorób autoimmunologicznych, a na dalszym etapie autoprzeciwciała swoiste dla SLE. Faza kliniczna, objawowa, charakteryzuje się okresami zmiennej aktywności choroby z częstymi zaostrzeniami i prowadzi do nieodwracalnych uszkodzeń narządów, co zwiększa śmiertelność w SLE.

Remisje choroby mogą być całkowite lub częściowe, mogą trwać wiele lat lub być bardzo często przerywane zaostrzeniami. Przebieg choroby ze stałą dużą aktywnością zapalną oraz immunologiczną jest rzadki.

Choroba może rozpoczynać się skąpyymi objawami. Często dominują objawy ogólne lub ograniczone do jednego układu bądź narządu.

1. Objawy ogólne (u 50-100% chorych) – osłabienie i łatwa męczliwość, stan podgorączkowy lub gorączka, utrata masy ciała.
2. Zmiany skórne i w błonach śluzowych: ostra skórna postać tocznia rumieniowatego (u 60 - 80% chorych), podostra postać tocznia rumieniowatego (u ok. 20% chorych), przewlekła postać skórna tocznia rumieniowatego (toczeń krążkowy; u około 25% chorych), inne nieswoiste zmiany skórne, zmiany pochodzenia naczyniowego.
3. Zmiany w układzie ruchu: ból stawów i/lub mięśni (u >2/3 chorych); objawy zapalenia stawów i/lub mięśni (rzadko); objawy zapalenia ścięgien i pochewek ścięgien; zmiany kostne (osteoporoza; jałowa martwica kości).
4. Zmiany w nerkach (nefropatia toczniowa, ang. lupus nephritis – LN) mogą przebiegać jako przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, gwałtownie postępujące kłębuszkowe zapalenie nerek mogące prowadzić do zespołu nefrytycznego, śródmiąższowe zapalenie nerek z tubulopatią mogące przebiegać pod postacią kwasicy cewkowej dalszej, często z hiperkaliemią.
5. Zmiany w układzie oddechowym: suche lub wysiękowe zapalenie opłucnej, rozlane krwawienie pęcherzykowe, przewlekłe śródmiąższowe włóknienie płuc, nadciśnienie płucne, rzadko ostre limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc.
6. Zmiany w układzie krążenia: wysiękowe zapalenie osierdzia, zmiany zastawkowe z umiarkowaną dysfunkcją zastawek oraz nieinfekcyjne zapalenie wsierdzia, zapalenie mięśnia sercowego (rzadko), nadciśnienie tętnicze.
7. Zmiany w układzie nerwowym: toczeń neuropsychiatryczny, występuje u 30-40% chorych. Często występują: zdarzenia naczyniomózgowe i napady drgawkowe; rzadko – ciężkie zaburzenia funkcji poznawczych, depresja, ostre zaburzenia świadomości i zmiany w obwodowym układzie nerwowym; bardzo rzadko – objawy psychiatryczne, mielopatie, płasawica, neuropatie nerwów czaszkowych, w tym zapalenie i niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
8. Objawy hematologiczne: powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie śledziony, wtórna zakrzepowa plamica małopłytkowa.

9. Zmiany w układzie pokarmowym: (u 25-40% chorych): zaburzenia połykania, powiększenie wątroby (u 50% chorych), może wystąpić jałowe zapalenie otrzewnej, zapalenie/zakrzepica naczyń kręgowych, naczyń trzustki.

Tabela 1. Klasyfikacja nasilenia toczenia rumieniowatego układowego (Źródło: Interna)

Kryterium	Lekki	Umiarkowany	Ciężki
Zapalenie stawów	łagodne	umiarkowane lub ciężkie	umiarkowane lub ciężkie
Zajęcie skóry (% pow. ciała)	<9	9–18	>18
Płytki krwi ($\times 1000/\mu\text{l}$)	50–100	20–50	<20
SLEDAI	≤ 6	7–12	≥ 13
BILAG	C lub ≤ 1 B	≥ 2 B	≥ 1 A
Inne	-	zapalenie błon surowiczych	zapalenie mózgu lub rdzenia kręgowego, zapalenie płuc, zapalenie naczyń kręgowych, choroba podobna do TTP, ostry zespół hemofagocytowy

BILAG – British Isles Lupus Assessment Group, SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, TTP – zakrzepowa płamica małopłytkowa

Ocena aktywności choroby

W celu ustalenia właściwej strategii postępowania terapeutycznego konieczna jest ocena aktywności choroby. Aktywność choroby określa się za pomocą danych klinicznych i laboratoryjnych przy zastosowaniu min skali SLEDAI i BILAG.

Tabela 2. Skale aktywności choroby

Nazwa skali	Opis skali										
BILAG (The British Isles Lupus Assessment Group)	Jest to skala aktywności pozwalająca na ocenę aktywności choroby w momencie rozpoznania i śledzenie jej zmian w czasie. Skala aktywności choroby BILAG została sklasyfikowana wg 9 systemów. Aktywność choroby jest podzielona na pięć poziomów: Grade A - bardzo aktywna, Grade B - umiarkowana, Grade C - łagodna, Grade D - stabilna oraz Grade E – nie występuje. Normalnie całkowity wynik nie jest liczony. Jednak skala BILAG może być przekształcona na skalę aktywności choroby przez przypisanie odpowiednich punktów do poziomów: A= 9, B= 3, C= 1, D= 0, E =0, co w sumie daje wynik 72.										
SLEDAI (ang. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)	Ocena aktywności choroby: <table border="1"> <tr> <th>Punkty</th><th>Aktywność choroby wg skali SLEDAI</th></tr> <tr> <td>Po 8 pkt</td><td>Drgawki; psychozy; organiczny zespół mózgowy; zaburzenia widzenia; zajęcie nerwów czaszkowych; ból głowy; incydenty naczyniowo-mózgowe; zapalenie naczyń</td></tr> <tr> <td>Po 4 pkt</td><td>Zapalenie stawów; zapalenie mięśni; wałeczki w osadzie moczu; krwimocz; białkomocz</td></tr> <tr> <td>Po 2 pkt</td><td>Wysypka; wypadanie włosów; owrzodzenia błony śluzowej; zapalenie opłucnej; zapalenie osierdzia; niska aktywność dopełniacza; zwiększenie ilości anty-nDNA</td></tr> <tr> <td>Po 1 pkt</td><td>Gorączka; trombocytopenia; leukopenia</td></tr> </table> Za wysoką aktywnością SLE przemawia uzyskanie, co najmniej 25 punktów w skali SLEDAI	Punkty	Aktywność choroby wg skali SLEDAI	Po 8 pkt	Drgawki; psychozy; organiczny zespół mózgowy; zaburzenia widzenia; zajęcie nerwów czaszkowych; ból głowy; incydenty naczyniowo-mózgowe; zapalenie naczyń	Po 4 pkt	Zapalenie stawów; zapalenie mięśni; wałeczki w osadzie moczu; krwimocz; białkomocz	Po 2 pkt	Wysypka; wypadanie włosów; owrzodzenia błony śluzowej; zapalenie opłucnej; zapalenie osierdzia; niska aktywność dopełniacza; zwiększenie ilości anty-nDNA	Po 1 pkt	Gorączka; trombocytopenia; leukopenia
Punkty	Aktywność choroby wg skali SLEDAI										
Po 8 pkt	Drgawki; psychozy; organiczny zespół mózgowy; zaburzenia widzenia; zajęcie nerwów czaszkowych; ból głowy; incydenty naczyniowo-mózgowe; zapalenie naczyń										
Po 4 pkt	Zapalenie stawów; zapalenie mięśni; wałeczki w osadzie moczu; krwimocz; białkomocz										
Po 2 pkt	Wysypka; wypadanie włosów; owrzodzenia błony śluzowej; zapalenie opłucnej; zapalenie osierdzia; niska aktywność dopełniacza; zwiększenie ilości anty-nDNA										
Po 1 pkt	Gorączka; trombocytopenia; leukopenia										

Źródło: AOTM-OT-4351-6/2013

Diagnostyka

W diagnostyce wykorzystuje się badania laboratoryjne (krwi, moczu i badania immunologiczne), badania biopsyjne (skóry, nerek) i inne (obrazowe, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, EEG, badania przewodnictwa nerwowego i mięśniowego, badanie neuropsychologiczne).

Rozpoznanie ustala się na podstawie typowych objawów klinicznych i wyników badań pomocniczych. W praktyce klinicznej do rozpoznania SLE stosuje się kryteria klasyfikacyjne ACR/EULAR z 2019 roku. Do spełnienia kryteriów niezbędne jest miano przeciwciał przeciwjądrowych $\geq 1:80$ w teście na ludzkich komórkach nabłonkowych lub dodatni wynik równoważnego testu (kryterium wstępne) oraz uzyskanie >10 pkt (w tym spełnienie ≥ 1 kryterium klinicznego). Kryteria klasyfikacyjne nie są kryteriami diagnostycznymi (nie definiują one SLE jak choroby z jedną etiologią i jednym obrazem klinicznym) i w praktyce istnieje możliwość postawienia rozpoznania choroby w przypadku, gdy pacjent nie spełnia kryteriów klasyfikacyjnych. Diagnostyka może być trudna w szczególności na wczesnym etapie choroby.

Tabela 3. Kryteria klasyfikacyjne tocznia rumieniowatego układowego wg ACR i EULAR 2019 (Źródło: Interna)

Domeny		Punkty
Domeny kliniczne		
Ogólnoustrojowa	gorączka (>38,3°C)	2
Skórna	łysienie bez blizn	2
	owrzodzenia w jamie ustnej	2
	podostry lub krążkowy toczeń skóry	4
	ostry toczeń skóry	6
Zapalenie stawów	zapalenie błony maziowej lub bolesność uciskowa w ≥2 stawach i sztywność poranna ≥30 min	6
Neurologiczna	majaczenie	2
	psychoza	3
	drgawki	5
Zapalenie błon surowiczych	wysięk w jamie opłucnej lub w jamie osierdzia	5
	ostre zapalenie osierdzia	6
Hematologiczna	leukopenia (<4000/μl)	3
	małopłytkowość (<100 000/μl)	4
	hemoliza autoimmunologiczna	4
Nerkowa	białkomocz >0,5 g/24 h	4
	biopsja nerki: II lub V klasa toczniowego zapalenia nerek	8
	biopsja nerki: III lub IV klasa toczniowego zapalenia nerek	10
Domeny immunologiczne		
Przeciwciała antyfosfolipidowe	antykarđiolipinowe (IgA, IgG lub IgM) w średnim lub dużym mianie (>40 U APL/GPL/MPL lub >99. centyla) lub przeciwko β2-glikoproteinie I (β2GPI w klasie IgA, IgG lub IgM), lub antykoagulant toczniowy	2
Układ dopełniacza	małe stężenie C3 lub C4	3
	małe stężenie C3 i C4	4
Wysoko swoiste autoprzeciwciała	anty-dsDNA	6
	anty-Sm	6
Uwagi: 1) w każdej domenie uwzględnia się tylko kryterium o największej liczbie punktów 2) nie uwzględnia się kryteriów, jeśli inna choroba lepiej wyjaśnia ich występowanie 3) kryteria nie muszą występować w tym samym czasie.		

Leczenie

Celem leczenia są długoterminowe przeżycie pacjenta, zapobieganie uszkodzeniom narządów i optymalizacja jakości życia związanej ze zdrowiem

W leczeniu farmakologicznym u wszystkich pacjentów powinien być stosowany lek przeciwmalaryczny – hydroksychlorochina (HCQ) oraz GKS. W dalszej kolejności znajdują zastosowanie w zależności od zaawansowania i aktywności domen klinicznych, częstotliwości i nasilenia zaostrzeń czy też chorób współistniejących leki immunosupresyjne i cytotoksyczne: metotreksat (MTX), azatiopryna (AZA), mykofenolan mofetylu (MMF), cyklofosfamid (CYC) i inhibitory kalcyneuryny (ICN; cyklosporyna, takrolimus, woklosporyna). W przypadku niepowodzenia zastosowania klasycznych leków uwzględnia się zastosowanie leków biologicznych – belimumab, anifrolumab, rytuksymab. U części pacjentów ma zastosowanie IVIG.

Epidemiologia i rokowanie

Zapadalność na SLE na świecie w badaniach waha się od ok. 0,5 do >30 przypadków /100 tys. osób rocznie. W tabeli poniżej podano wskaźniki epidemiologiczne na podstawie Raportu PTR.

Tabela 4. Dane epidemiologiczne dla toczenia rumieniowatego układowego (Źródło: Raport PTR)

Populacja	Zapadalność /100 tys. osobolat	Populacja nowo zdiagnozowanych pacjentów rocznie [mln]	Chorobowość /100 tys. osób	Liczba osób
Populacja globalna				
Ogólna	5,1	0,4	44	3,4 mln
Kobiety	8,8	0,34	79	3,04 mln
Mężczyźni	1,5	0,06	9	0,36 mln
Populacja polska				
Ogólna	82	-	49	18,5 tys.
Kobiety	136	-	85	16,6 tys.
Mężczyźni	24	-	10	1,8 tys.

Kobiety chorują 6–10-krotnie częściej niż mężczyźni. Blisko 2/3 zachorowań między 16. a 55. rż. Choroba może się rozpoczynać skąpyimi objawami. Często dominują objawy ogólne lub ograniczone do jednego układu bądź narządu. Przebieg z okresami zaostrzeń i remisji – u 10–40% chorych występują długotrwałe (>1 rok) remisje lub okresy bez zaostrzeń, jednak u ~70% chorych pomimo osiągnięcia wstępnej remisji lub małej aktywności choroby dochodzi do zaostrzenia. SLE ma zazwyczaj cięższy przebieg u mężczyzn i nastolatków, natomiast u osób starszych przebieg nieco łagodniejszy.

Najczęstsze przyczyny zgonu we wczesnym okresie choroby: zakażenia i ciężkie zmiany narządowe (zajęcie OUN, układu sercowo-naczyniowego, ostre toczniowe zapalenie płuc, ciężka nefropatia), w późniejszym okresie: powikłania leczenia (zakażenia) i następstwa przyspieszonej miażdżycy, zakrzepica. Progresja uszkodzeń narządowych zależy w znacznym stopniu od wystąpienia nadciśnienia tętniczego i od stosowania GKS; korzystnie wpływa hydroksychlorochina. Przy właściwym rozpoznaniu i leczeniu 10 lat przeżywa ~80% chorych, a 20 lat – 65%. U ponad połowy chorych dochodzi do trwałego uszkodzenia narządów. Rokowanie jest gorsze u chorych z toczniowym zapaleniem nerek; pomimo leczenia u 10–20% chorych rozwija się schyłkowa niewydolność nerek. Nawroty SLE w przeszczepionej nerce zdarzają się wyjątkowo rzadko (2%).

Opóźnienie w rozpoznaniu choroby wiąże się z gorszym rokowaniem. W momencie rozpoznania około połowa chorych ma postać łagodną SLE, ok. 30% postać umiarkowaną a postać ciężką niecałe 20%. Wraz z czasem choroby u części pacjentów następuje progresja do cięższych postaci, gdzie w dalszej obserwacji postać umiarkowaną i ciężką choroby obserwuje się u około 70% pacjentów, w tym postać ciężką u 20 – 40% chorych.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, liczba pacjentów z postacią umiarkowaną i ciężką w Polsce może wynosić ok 13 tys. chorych, w tym z postacią ciężką może być około 4 tys. osób.

Źródła: Interna, Raport PTR

4.2. Liczebność populacji objętej wskazaniem

Zapadalność na SLE na świecie w badaniach waha się od ok. 0,5 do >30 przypadków /100 tys. osób rocznie. Dane z rzeczywistej refundacji przedstawiono w rozdziale dotyczącym BIA.

Wskazane przez ekspertkę kliniczną prof. dr hab. n. med. Brygidę Kwiatkowską dane nt. liczby chorych w populacji polskiej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Dane epidemiologiczne przedstawione w stanowisku ekspertów klinicznych

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją
prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii			
Chorzy z toczeniem rumieniowatym układowym kwalifikujący się do aktualnego programu lekowego *	Ok. 900 chorych	od 4,59 do 6,89 na 100 000 osób	Okolo 8-10%
Chorzy z TRU, z przeciwwskazaniami do stosowania anifrolumabu ^	5-10 %	-	-
Chorzy z TRU, z przeciwwskazaniami do stosowania rytuksymabu	Ok. 5%	-	-
*Oszacowania własne na podstawie dostępnych danych europejskich ¹ ; ^Oszacowanie własne na podstawie doświadczenia z codziennej praktyki			

Przewidywane przyszłe udziały rytuksymabu po objęciu refundacją w populacji docelowej pacjentów prof. Kwiatkowska oceniła na około 10-30% chorych.

¹ Aringer, Martin et al. "Real-world treatment patterns and clinical characteristics in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: an analysis of the SLE Prospective Observational Cohort Study (SPOCS)." *Lupus science & medicine* vol. 12,1 e001336. 23 Jan. 2025, doi:10.1136/lupus-2024-001336
 Stajszczyk M., Majdan M., Kwiatkowska B., Batko B., Samborski W., Toczeń rumieniowaty układowy w Polsce – medyczne i społeczne aspekty choroby oraz strategia leczenia. RAPORT Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, 2023
 Manzi S i wsp. Poster 1739. Praca przedstawiona podczas Dorocznej (Wirtualnej) Konferencji Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego; 3–10 listopada 2021 r.
 Schwarting A., Friedel H et al. The Burden of Systemic Lupus Erythematosus in Germany: Incidence, Prevalence, and Healthcare Resource Utilization. *Rheumatol Ther* (2021) 8:375–393
 Cornet A, Andersen J, Myllys K, et al. Living with systemic lupus erythematosus in 2020: a European patient survey. *Lupus Science & Medicine* 2021;8:e000469

5. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

5.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowane są trzy leki zawierające rytuksymab.

Tabela 6. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną rytuksymab na przykładzie produktu leczniczego Riximyo

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i przeciwciała skoniugowane z lekami kod ATC: L01FA01
Substancja czynna	rytuksymab
Droga podania	Podanie dożylnie
Wskazania zarejestrowane	Chłoniaki nieziarnicze (ang. <i>Non-Hodgkin's lymphoma</i> , NHL) Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) Pęcherzyca zwykła (PV)
Zakres wskazań objętych refundacją	Reumatoidalne zapalenie stawów Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA), mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA); Pierwotna małopłytkowość immunologiczna Uogólnioną postać miastonii
Wnioskowane wskazania	Toczeń rumieniowaty układowy
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Rytuksymab wiąże się swoiście z przez błonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95% przypadków wszystkich chłoniaków 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 antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.
Dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 czerwca 2017 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2022

Źródło: ChPL Riximyo

5.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 7. Opinie Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Treść
Opinia Rady Przejrzystości nr 373/2019 z dnia 18.11.2019 r. ws. oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach <u>ratunkowego dostępu do technologii lekowych</u> , leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1)	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml (4 fiolek à 50 ml), we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1). <u>Uzasadnienie:</u> Korzystne wyniki badań. Rytuksymab zalecany w rekomendacjach EULAR i BSR (w przypadku postaci SLE odpornej na inne leki immunosupresyjne powinno się rozważyć stosowanie rytuksymabu lub belimumabu)
Opinia nr 103/2019 z dnia 20.11.2019 r. AOTMiT ws. zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: toczeń rumieniowaty

Nr i data wydania	Treść
układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych omawianej technologii lekowej.

5.3. Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie wytycznych klinicznych (szczegóły rozdz. 7. niniejszego opracowania) za alternatywne technologie medyczne można uznać: GKS, cyklofosfamid, hydroksychlorochina, analogi kwasu mykofenolowego, metotreksat, inne leki anty-CD20, azatiopryna, belimumab, anifrolumab lub cyklosporyna.

Wskazane przez ekspertkę kliniczną prof. dr hab. n. med. Brygidę Kwiatkowską aktualnie stosowane technologie we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu wskazane przez ekspertów klinicznych

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Czy technologia jest refundowana? W ramach jakiego świadczenia?
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją RTX			
prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii					
GKS	100%	20%	☒	☐	Recepta
Hydroksychlorochina	100%	100%	☒	☐	nierefundowana
Cyklofosfamid	20%	5%	☒	☒	JGP
Anifrolumab	30%	30%	☐	☒	Program lekowy
Rytuksymab	10%	20%	☐	☒	JGP, RDTL

Źródło wskazane przez eksperta: Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update Ann Rheum Dis 2024;83:15–29.

6. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono o stanowisko do trzech ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac otrzymano opinię od jednego eksperta. Przedstawione w niniejszym opracowaniu stanowisko eksperta zostało przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Stanowisko eksperta klinicznego nt. wnioskowanej technologii medycznej.

prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	W przypadku Rytuksymabu nie wszystkie Oddziały Reumatologiczne mają możliwość refundowania terapii w ramach RDTL, a na leczenie w ramach JGP często nie wyrażają zgody Dyrektorzy Szpitali. W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do leczenia anifrolumabem nie ma możliwości zastosowania innego leku biologicznego o dużej skuteczności – belimumab jest w Polsce nier refundowany
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Wczesne wykrywanie i leczenie pacjentów tylko w Ośrodkach referencyjnych z dużym doświadczeniem ze względu na możliwość zajęcia wszystkich narządów i układów w tej chorobie.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w omawianym wskazaniu	Nie widzę
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania analizowanych technologii	Duża aktywność choroby głównie z zajęciem nerek lub ze zmianami śródmiąższowymi w płucach oraz z współistnieniem innych chorób. Np. zespołu Sjogrena
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania analizowanych technologii	Nie ma
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii.	Nie dostrzegam problemów
Uwagi do zapisów programu lekowego	Kryteria wyłączenia z programu: W pkt 1 i) powinno być zamiast „aktualnie przyjmowana dawka GKS w przeliczeniu na prednizon $\leq 7,5$ mg/dobę”, „aktualnie przyjmowana dawka GKS w przeliczeniu na prednizon < 5 mg /dobę”. Wynika to ze zmiany rekomendacji EULAR i kryteriów kwalifikacyjnych do włączenia do Programu, gdzie aktywność choroby oceniana jest aktywności choroby pomimo stosowania GKS w przeliczeniu na prednizon w dawce ≥ 5 mg/dobę, zatem skuteczne leczenie będzie określana jako wartość prednizonu < 5 mg

Tabela 10. Stanowisko eksperta klinicznego nt. oczekiwanych parametrów skuteczności stosowania rytuksymabu w ocenianej populacji.

Parametr	Odpowiedź eksperta
prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	
Częstość wystąpienia odpowiedzi na leczenie	Rytuksymab zgodnie z rekomendacjami EULAR z 2023 roku ma wskazania do stosowania w toczeniu bez zajęcia nerek tylko u chorych z ciężką postacią toczenia z zajęciem narządów, tym toczeniu neuropsychiatrycznym i stanie zagrożenia życia i nie jest lekiem pierwszego wyboru w przeciwieństwie do anifrolumabu, który powinien być stosowany u chorych również z łagodną postacią toczenia, jeżeli nie jesteśmy w stanie u chorego leczonego hydroksychlorochiną i nie możemy odstawić lub zredukować dawki GKS do ≤ 5 mg prednizonu w ciągu 1 do 3 miesięcy leczenia. Nie zaleca się stosowania anifrolumabu w bardzo ciężkich postaciach toczenia (tam gdzie jest zalecany rytuksymab). Natomiast w toczeniu nerkowym rytuksymab jest lekiem rekomendowanym a anifrolumab nie gdyż nie ma jeszcze opublikowanych wyników skuteczności tego leku w toczeniu nerkowych w prowadzonym badaniu klinicznym.
Częstość wystąpienia jakichkolwiek zaostrzeń	
Częstość wystąpienia poważnych zaostrzeń (rozumianych jako BILAG A / PGA >2 dla skali VAS 0-3*)	
Roczne ryzyko przerwania terapii po pierwszym roku leczenia (kontekst – dla anifrolumabu wartość wynosi ok. 17,2% na podstawie metaanalizy badań TULIP-1/TULIP-2)	
Czy parametry dot. jakości życia pacjentów będą jakkolwiek różne między anifrolumabem a rytuksymabem?	Jakość życia oceniana dla tych leków dotyczy innej populacji chorych. Bardzo ciężcy pacjenci i leczenia na ratunek życia w przypadku Rytuksymabu i znacznie lżej chorzy pacjenci w przypadku anifrolumabu więc ciężko dokonać porównania bez stosowanych badań klinicznych.
Czy rytuksymab będzie stosowany w ramach hospitalizacji jednodniowej czy w ramach podania ambulatoryjnego?	Rytuksymab wymaga zastosowania leczenia przewencyjnego ze względu na „zespół uwalniania cytokin” z zastosowaniem 100mg hydrokortyzonu, leków antyhistaminowych i paracetamol przed pierwszymi wlewami tego leku. Pierwsze wlewy powinny być bardzo powolne i trwać kilka godzin co wymaga podawania w warunkach hospitalizacji jednodniowej.

Czy profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych) będzie istotnie różny od anifrolumabu? Jeśli tak – w jakim zakresie?

Oba leki są lekami biologicznymi i wymagają oceny bezpieczeństwa stosowanego leczenia, a rytuksymab jest od dawna stosowany w tym wskazaniu tylko w innym finansowaniu (RDTL, JGP), co potwierdza dobry profil bezpieczeństwa jednego i drugiego leku.

* Na podstawie Chessa E, Piga M, Floris A, et al. Use of Physician Global Assessment in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its psychometric properties. Rheumatology, 2020;59(12):3622-32 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa383>

7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W dniu 28.07.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie, w celu zidentyfikowania wytycznych praktyki klinicznej dot. leczenia pacjentów chorych na toczeń rumieniowaty układowy przeszukano następujące źródła:

- ogółouropejskie: European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR, www.eular.org)
- inne: American College of Rheumatology (ACR, www.rheumatology.org), Pubmed (www.pubmed.gov), Google (www.google.pl).

Włączono dwa dokumenty wytycznych dotyczące ogólnych zaleceń terapeutycznych u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym: europejskie EULAR 2023 (The European Alliance of Associations for Rheumatology) oraz podsumowanie wytycznych amerykański ACR 2025 (American College of Rheumatology, pełna wersja wytycznych zostanie opublikowana na koniec 2025 r.).

Wytyczne EULAR rekomendują zastosowanie rytuksymabu (RTX) w przypadkach odpornej na leczenie choroby (poziom dowodu: 2b, siła rekomendacji: C), oraz jako jedną z alternatyw w leczeniu ciężkiej autoimmunologicznej małopłytkowości, również w leczeniu podtrzymującym (poziom dowodu: 2b, siła rekomendacji: B). Ponadto możliwość stosowania RTX wymieniono (nie sformułowane jako rekomendacje) w przypadku leczenia aktywnej postaci skórnej, aktywnej choroby neuropsychiatrycznej przypisywanej TRU, nerkowej postaci TRU.

W podsumowaniu ACR 2025 wskazuje się warunkowe zalecenia (na podstawie dowodów na poziomie bardzo niskim lub niskim) zastosowaniu terapii anty-CD20 (w tym RTX) w przypadkach TRU z objawami: hematologicznymi (małopłytkowość, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna), ciężkich zespołów neuropsychiatrycznych, ciężkiego toczenia pęcherzowego opornego na leczenie miejscowe, zapalenia naczyń spowodowanym aktywnym TRU, czy ostrego i/lub pogarszającego się zapalenia mięśnia sercowego wywołanego toczeniem.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli i schematach poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
EULAR 2023 (European Alliance of Associations for Rheumatology) (Europa) Konflikt interesów: autorzy zgłosili konflikt interesów Źródło finansowania: dofinansowanie EULAR	Zalecenia Europejskiego Stowarzyszenia Reumatologów (EULAR) dotyczące leczenia toczenia rumieniowatego układowego: aktualizacja z 2023 r. Poniżej przedstawiono rekomendacje odnoszące się do leczenia rytuksymabem: - U pacjentów z chorobą zagrażającą narządom lub życiu należy rozważyć dożylne podanie cyklofosfamid (2b/C); w przypadkach opornych na leczenie można rozważyć zastosowanie rytuksymabu (2b/C) - W ostrym leczeniu ciężkiej autoimmunologicznej małopłytkowości powinno się rozważyć zastosowanie wysokiej dawki glikokortykoidów (w tym pulsacyjne podawanie dożylne metyloprednizolonu) (4/C), z lub bez IVIG (4/C) i/lub rytuksymab (2b/B) i/lub wysokich dawek cyklofosfamid dożylnego (4/C), a następnie leczenie podtrzymujące rytuksymabem (2b/B), azatiopryną (2b/C), mykofenolanem (2b/C) lub cyklosporyną (4/C) Ponadto możliwość stosowania RTX (nie sformułowane jako rekomendacje) wymieniono w przypadku leczenia aktywnej postaci skórnej (jako jedna z innych opcji drugiej lub trzeciej linii), aktywnej choroby neuropsychiatrycznej przypisywanej TRU (w przypadku ciężkich objawów zapalnych jak np. mielopatia czy ostry stan), nerkowej postaci TRU (w przypadku nawrotowej/opornej choroby, zwłaszcza po niepowodzeniu terapii opartej na cyklofosfamidzie) Pod tabelą zamieszczono graficzne schematy z omawianego dokumentu dot. leczenia TRU z wyłączeniem nerkowej postaci oraz nerkowej postaci TRU. Oceniano zgodność panelistów biorących udział w dyskusji, za rekomendację przyjmowano stwierdzenia, dla których uzyskano min. 75% zgodność uczestników. Jeżeli w pierwszej rundzie nie uzyskano założonej zgodności, dokonywano poprawek o poddawano ponownemu głosowaniu. Wówczas wystarczyło 66% zgodności, aby stwierdzenie zostało uznane za rekomendację. Każdy panelista wskazywał poziom zgodności w skali od 0 (brak zgody) do 10 (100% zgoda). Siła rekomendacji: A - Spójne dowody z badań poziomu 1 B - Spójne dowody z badań poziomu 2 lub 3, lub ekstrapolacja dowodów z poziomu 1 C - Dowody z badań poziomu 4, lub ekstrapolacja dowodów z poziomu 2 lub 3 Poziom dowodów: 1a - Przeglądy systematyczne z jednorodnymi RCT 1b - Pojedyncze badania RCT 2a - Przeglądy systematyczne badań kohortowych 2b - Pojedyncze badania kohortowe (lub niskiej jakości RCT) 3a - Przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych 3b - Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne 4 - Serie przypadków 5 - Opinie ekspertów bez oceny krytycznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
ACR 2025 (American College of Rheumatology) (USA) Konflikt interesów: Brak informacji Źródło finansowania: Brak informacji	Dokument stanowi podsumowanie wytycznych leczenia toczenia rumieniowatego układowego (SLE) – pełna publikacja zostanie opublikowana na koniec 2025 r. W podsumowaniu wytycznych przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia, a także nieklasyfikowane, oparte na konsensusie oświadczenia dotyczące dobrych praktyk, które mają zastosowanie w przypadku dzieci i dorosłych z SLE. Poniżej przedstawiono rekomendacje odnoszące się do leczenia rytuksymabem (rekomendacje leczenie podzielono wg objawów specyficznych dla narządów) - Hematologiczne - W przypadku przewlekłej bezobjawowej małopłytkowości (<30 000/μl) przypisanej do SLE, warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia glikokortykosteroidami z dodatkową terapią (MPAA, AZA, CNI, lekami anty-CD20, belimumabem i/lub IVIG) zamiast obserwacji lub monoterapii glikokortykosteroidami. (Siła zalecenia: warunkowo, poziom dowodu: bardzo niski) - W przypadku objawowej małopłytkowości (tj. aktywnego, istotnego krwawienia) przypisanej do SLE: warunkowo zaleca się rozpoczęcie leczenia glikokortykosteroidami z dołączeniem IVIG i/lub anty-CD20 zamiast dodawania konwencjonalnych leków immunosupresyjnych. (Siła zalecenia: warunkowo, poziom dowodu: bardzo niski) - W przypadku objawowej autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej (tj. objawów niedokrwienych i/lub niestabilności hemodynamicznej) spowodowanej SLE: zaleca się warunkowo początkową terapię glikokortykosteroidami z dodatkiem IVIG i/lub terapii anty-CD20 zamiast dodawania konwencjonalnych leków immunosupresyjnych. (Siła zalecenia: warunkowo, poziom dowodu: bardzo niski) - Ciężkie zespoły neuropsychiatryczne: - W przypadku aktywnego zapalenia nerwu wzrokowego w przebiegu toczenia -LUB- ostrego stanu splątania w toczniu -LUB- aktywnego wielolekowego zapalenia nerwu wzrokowego w toczniu: warunkowo zaleca się początkową terapię stopniowym zmniejszaniem dawek glikokortykosteroidów w pulsach/wysokich dawkach + leczenie immunosupresyjne za pomocą IV leków CYC, MPAA lub przeciwciał anty-CD20 zamiast monoterapii glikokortykosteroidami w pulsach/wysokich dawkach. (Siła zalecenia: warunkowo, poziom dowodu: bardzo niski) - W przypadku aktywnej psychozy toczniowej: warunkowo zaleca się leczenie przeciwpyschotyczne w połączeniu z glikokortykosteroidami, IV CYC, MPAA lub anty-CD20 zamiast stosowania wyłącznie leków przeciwpyschotycznych. (Siła zalecenia: warunkowo, poziom dowodu: bardzo niski) - W przypadku napadów padaczkowych związanych z aktywnym SLE: warunkowo zaleca się leczenie przeciwdrgawkowe w połączeniu z glikokortykosteroidami, CYC, MPAA, AZA i/lub anty-CD20 zamiast stosowania wyłącznie leków przeciwdrgawkowych. (Siła zalecenia: warunkowo, poziom dowodu: bardzo niski) - Skórne /śluzówkowo-skórne - W przypadku umiarkowanego do ciężkiego toczenia pęcherzowego opornego na leczenie miejscowe, leki przeciwmalaryczne i/lub doustne glikokortykosteroidy, wymagającego eskalacji leczenia: warunkowo zaleca się dołączenie konwencjonalnego leku immunosupresyjnego (MPAA, MTX, AZA) i/lub terapii anty-CD-20. (Siła zalecenia: warunkowo, poziom dowodu: bardzo niski) - Układowe zapalenie naczyń - W przypadku zapalenia naczyń spowodowanego aktywnym SLE: 1) warunkowo zaleca się terapię początkową w postaci stopniowego zmniejszania dawki glikokortykosteroidów w pulsach/wysokich dawkach oraz konwencjonalną (CYC IV, MPAA, AZA) lub biologiczną (terapia anty-CD20, belimumab, anifrolumab) terapię immunosupresyjną zamiast monoterapii glikokortykosteroidami; 2) warunkowo zaleca się terapię CYC IV lub anty-CD20 jako terapię początkową zamiast innych terapii immunosupresyjnych. (Siła zalecenia: warunkowo, poziom dowodu: niski – bardzo niski) - Układ sercowo-płucny - W przypadku ostrego i/lub pogarszającego się zapalenia mięśnia sercowego wywołanego toczniem: warunkowo zaleca się leczenie glikokortykosteroidami i IV CYC, MPAA, leków anty-CD20 i/lub IVIG we krwi zamiast monoterapii glikokortykosteroidami. (Siła zalecenia: warunkowo, poziom dowodu: bardzo niski) Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano opisu
RTX – rytuksymab, anti-CD20 – rytuksymab, obinituzumab lub inne, BEL – belimumab, ANI - anifrolumab, GC – glukokortykoidy, AZA - azatiopryna, CNI – inhibitor kalcyneuryny (cyklosporyna, woklosporyna, takrolimus), CYC - cyklofosfamid, MTX - metotreksat, IV - dożylnie, HCQ – hydroksychlorochina, TRU/SLE – toczeń rumieniowaty układowy, MMF – mykofenolan mofetylu, MPAA – analogi kwasu mykofenolowego	



Treatment of Lupus Nephritis			
	Initial	Subsequent	
Adjunct treatment for kidney protection[#] ACEi/ARBs <i>Consider SGLT2i (if decreased eGFR)</i> VKA, heparin <i>(if concomitant APS nephropathy)</i>	HCQ (all patients unless contraindicated)		Targets 3 months ≥25% reduction in UPr 6 months ≥50% reduction in UPr to <3 gr/day 12 to 24 months UPr <0.5-0.7 gr/day (all with eGFR within 10% from baseline)
	GC PO/IV (consider pulse IV MP, then 0.3-0.5 mg/kg/day depending on severity; taper to ≤ 5 mg/day as quickly as possible)		
	MMF		
	Low-dose CYC	AZA/MMF	
	MMF/low-dose CYC + BEL [§]	MMF/AZA + BEL [§]	
Assess adherence to treatment	MMF + CNI (esp. VOC, TAC) [^]	Any of the above-mentioned unless contraindicated [^]	
	High-dose CYC ^{*,}		
	RTX ⁺		



Grade A
Grade B
Grade C
Grade D

Rysunek 2. Leczenie TRU w postaci nerkowej

Kolejność od góry do dołu nie oznacza kolejności preferencji. #Oprócz ogólnych środków ochronnych, opisanych w schemacie leczenia TRU z wyłączeniem postaci nerkowej, §BEL należy zawsze podawać w połączeniu z MMF lub niską dawką CYC jako terapię początkową oraz z MMF lub AZA jako terapię podtrzymującą. *CNI należy podawać w połączeniu z MMF. *Szczególnie zalecane w przypadku obecności czynników złego rokowania: obniżonego eGFR, histologicznej obecności pólksiężyców komórkowych lub martwicy fibrynoidalnej lub ciężkiego zapalenia śródmiąższowego. †Przedłużenie stosowania wysokich dawek CYC do kolejnej fazy odnosi się do ciężkich przypadków postaci nerkowej, w których po sześciu comiesięcznych dawkach pulsacyjnych CYC można podawać dawki pulsacyjne co dwa miesiące lub co kwartał. ‡W przypadku choroby nawracającej/opornej, zwłaszcza po niepowodzeniu terapii opartej na CYC.

8. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających rytuksymab w leczeniu SLE, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>

Podczas wyszukiwania zastosowano słowo kluczowe: *rituximab*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 05.08.2025 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania rytuksymabu w leczeniu SLE.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu, analitycy Agencji przeprowadzili w dniu 18.07.2025 r. wyszukiwanie w bazach medycznych: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz CENTRAL (via Cochrane Library).

W przeglądzie zastosowano kryteria selekcji opisane zgodnie ze schematem PICOS przedstawionym w tabeli poniżej.

Tabela 12. Schemat PICOS

Domena	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Populacja	Pacjenci z toczniem rumieniowatym układowym	Inne niż określone w kryterium włączenia
Interwencja	rytuksymab	Inne niż określone w kryterium włączenia
Komparatory	Dowolny	Inne niż określone w kryterium włączenia
Punkty końcowe*	- Odpowiedź na leczenie - Ocena jakości życia - Ocena bezpieczeństwa	Farmakokinetyka, farmakodynamika
Typ badań	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa: - Badania RCT Ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa: - Badania obserwacyjne	Opisy przypadków i serie przypadków
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim Publikacje pełnotekstowe (abstrakty włączane wyłącznie w sytuacji, kiedy zawierają dodatkowe wyniki w stosunku do publikacji pełnotekstowej)	Publikacje opublikowane w innych językach niż polski i lub angielski. Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu / posteru

W swoim stanowisku nt. ocenianej technologii medycznej prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska jako istotne kliniczne punkty końcowe związane z przebiegiem lub nasileniem choroby wskazała:

a) poprawa wszystkich wyjściowych ocen A do B/C/D oraz ocen B do C/D w skali BILAG-2004,

b) brak pogorszenia w innych układach narządów,

c) brak pogorszenia PGA $\geq 0,3$ w skali 0-3,

lub

d) wartość SLEDAI-2K ≤ 4 lub wartość klinicznego SLEDAI-2K ≤ 2 ,

e) aktualnie przyjmowana dawka GKS w przeliczeniu na prednizon < 5 mg/dobę,

lub

f) zmniejszenie liczby ciężkich rzutów choroby definiowane jako co najmniej jedna nowa ocena A lub co najmniej dwie nowe oceny B w skali BILAG-2004 w odniesieniu do okresu 12 miesięcy poprzedzających leczenie w programie.

Jako minimalną różnicę odczuwalną przez chorego wskazany został brak pogorszenia PGA $\geq 0,3$ w skali 0-3.

Zastosowaną strategię wyszukiwania oraz schemat PRISMA przedstawiono w Rozdziale 12. niniejszego opracowania.

9.2. Analiza publikacji włączonych do oceny klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu do analizy włączono nw. badania:

- 2 badania RCT: LUNAR (Rovin 2012), EXPLORER (Merrill 2010, Merrill 2011);
- 1 badanie rzeczywistej praktyki Terrier 2010.

9.2.1. Analiza skuteczności klinicznej

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę uwzględnionych badań RCT.

Tabela 13. Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia	Punkty końcowe
LUNAR (Rovin 2012, NCT00282347) Źródło finansowania:	Badanie III fazy, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo <u>Metodyka badania:</u> pacjenci z toczniowym zapaleniem nerek przydzieleni losowo w stosunku	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 16-75 lat. - diagnoza SLE zgodnie z kryteriami American College of Rheumatology;	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> CRR (complete renal response – całkowita odpowiedź nerkowa) – prawidłowy poziom kreatyniny w surowicy, jeśli był nieprawidłowy w momencie rozpoczęcia badania, lub poziom kreatyniny w surowicy $\leq 115\%$ wartości wyjściowej, jeśli był prawidłowy w momencie rozpoczęcia

Genetech, Biogen	1:1 do grupy otrzymującej placebo lub rytuksymab. Okres obserwacji: 52. tygodnie (oraz 78 tyg. dla serologicznych i eksploracyjnych punktów końcowych) Interwencje: Rytuksymab 1000 mg dożylnie w dniach 1, 15, 168 i 182. Ponadto uczestnicy badania otrzymywali MMF, difenhydraminę, acetaminofen, metyloprednizolon i prednizon. Komparator: Placebo podawane dożylnie w dniach 1, 15, 168 i 182. Ponadto uczestnicy badania otrzymywali MMF, difenhydraminę, acetaminofen, metyloprednizolon i prednizon. Liczba ośrodków: 52 (Stany Zjednoczone, Ameryka Łacińska) Hipoteza: superiority	• dodatni wywiad w kierunku przeciwciał przeciwjądrowych (ANA); • klasa III lub IV ($\pm$ klasa V) toczniowego zapalenia nerek zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Nefrologicznego (ISN/RPS) 2003 r.; • proteinuria, wskaźnik UPC (ang. urine protein:creatinine) > 1,0; • biopsja nerek (w ciągu 12 miesięcy); • jeżeli biopsję wykonano przed badaniem przesiewowym, wymagany był również aktywny osad moczowy; Kryteria wyłączenia (wybrane): • pacjenci z 50% stwardnieniem kłębuszkowym lub zwłóknieniem śródmiąższowym lub szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) wynoszącym <25ml/minutę/1,73 m²; Liczebność grup (N=144): Rituximab N=72 Placebo N=72	badania; nieaktywny osad moczu (≤ 5 krwinek czerwonych/hpf i brak krwinek czerwonych w cylindrach); oraz współczynnik UPC $\leq 0,5$ • PRR (partial renal response – częściowa odpowiedź nerkowa) – poziom kreatyniny w surowicy $\leq 115\%$ wartości wyjściowej; RBC/hpf $\leq 50\%$ powyżej wartości wyjściowej i brak cylindrów krwinek czerwonych; oraz co najmniej 50% spadek współczynnika UPC do $\leq 1,0$ (jeśli wyjściowy współczynnik UPC wynosił $\leq 3,0$) lub do $\leq 3,0$ (jeśli wyjściowy współczynnik UPC wynosił $\leq 3,0$) • NR (no response – brak odpowiedzi). Brak spełnienia kryteriów CRR lub PRR, lub z powodu przedwczesnego zakończenia badania lub niemożności oceny punktu końcowego z powodu brakujących danych lub z powodu rozpoczęcia stosowania nowego leku immunosupresyjnego przed 52. tygodniem. Drugorzędowe punkty końcowe (wybrane): • CRR w 24 tyg. utrzymujący się do 52 tyg.; • odsetek pacjentów, u których wyjściowe UPC>3, którzy uzyskali UPC<1 (ramy czasowe 52 tygodnie); • BILAG; • czas na uzyskanie CRR; • zmiana poziomu anty-dsDNA; • zmiany w układzie dopełniacza C3 i C4. • Zmian wyniku domeny funkcji fizycznych formularza SF-36 (Wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia. Dodatni wynik zmiany oznacza poprawę.) • bezpieczeństwo
EXPLORER (Merrill 2010, Merrill 2011, NCT00137969) Źródło finansowania: Genetech	Badanie II/III fazy, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo Metodyka badania: Pacjenci z umiarkowanym do ciężkiej postaci TRU, przydzieleni losowo w stosunku 2:1 do otrzymania podawanego drogą dożylną rytuksymabu lub placebo Okres obserwacji: 52 tygodnie Interwencje: Rytuksymab 1000 mg w 1, 15, 168 i 182 dniu + prednizon (0,5mg/kg; 0,75mg/kg lub 1,0mg/kg) ze stopniowym zmniejszaniem dawki od 16. dnia przez 10 tygodni do dawki ≤ 10 mg/dobę. Uczestnicy otrzymają również acetaminofen w dawce 1000 mg doustnie i difenhydraminę w dawce 50 mg doustnie przed infuzją badanego leku. Komparator: Placebo w 1, 15, 168 i 182 dniu	Kryteria włączenia: • wiek 16-75 lat; • spełnienie 4 kryteriów ACR dla rozpoznania SLE, w tym pozytywny test na obecność przeciwciał przeciwjądrowych; • potwierdzona aktywność choroby w badaniu przesiewowym: ≥ 1 układ narządów z wynikiem BILAG A (ciężka aktywność choroby) lub ≥ 2 układy narządów z wynikiem BILAG B (umiarkowana aktywność choroby) • stałe stosowania jednego z leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem badania i możliwość kontynuacji jego stosowania. Stosowanie leku przeciwmalarycznego Kryteria wyłączenia (wybrane): • toczень zagrażający układowi, narządowi lub ciężki toczень ośrodkowego układu nerwowego lub jakiegokolwiek inne stany aktywne wymagające znacznego stosowania sterydów;	Pierwszorzędowy punkt końcowy: • Odpowiedź na leczenie wg skali BILAG (British Isles Lupus Assessment Group). MCR - Znacząca odpowiedź (ang. Major clinical Response): Osiągnięcie wyniku BILAG C lub lepszego we wszystkich narządach w 24. tygodniu bez wystąpienia ciężkiego zaostrzenia (1 nowa domena z wynikiem BILAG A lub 2 nowe domeny z wynikiem BILAG B) od 1. dnia do 24. tyg. i utrzymanie tej odpowiedzi bez umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia (1 nowa domena(y) z wynikiem BILAG A lub B) do 52. tyg. PCR – częściowa odpowiedź (ang. partial clinical response): 1) Osiągnięcie wyniku BILAG C lub lepszego w 24. tyg. i utrzymanie tej odpowiedzi bez nowego wyniku BILAG A lub B przez 16 kolejnych tyg. LUB 2) Nie więcej niż 1 narząd z wynikiem BILAG B w 24. tyg. bez ≥ 1 nowego wyniku BILAG A lub B do 52. tyg. LUB 3) Maksymalnie 2 wyniki BILAG B w 24. tyg. bez rozwoju wyników BILAG A lub B w nowych domenach do 52. tyg., jeśli wyjściowy wynik BILAG wynosił 1 A plus ≥ 2 B, ≥ 2 A lub ≥ 4 B Drugorzędowe punkty końcowe: • Zmiana punktacji w ocenie aktywności choroby w skali BILAG po 52 tyg;

	+ prednizon ze stopniowym zmniejszaniem dawki od 16. dnia przez 10 tygodni do dawki ≤ 10 mg/dobę. Uczestnicy otrzymają również acetaminofen w dawce 1000 mg doustnie i difenhydraminę w dawce 50 mg doustnie przed infuzją badanego leku Liczba ośrodków: 55 ośrodków <u>Hipoteza:</u> brak informacji	• niedawno zakończone leczenie CYC lub inhibitorem kalcyneuryny (w ciągu 12 tygodni od badania przesiewowego); • aktywne umiarkowane do ciężkiego kłębuszkowe zapalenie nerek; • historia raka lub ciężkiej, nawrotowej lub przewlekłej infekcji; • niekontrolowana choroba medyczna; • ciąża lub planowanie ciąży; • wcześniejsze leczenie za pomocą terapii celowanej na komórki B; Liczebność grup (N=257): Rituximab N=169; Placebo N=88	• Odsetki pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie; • jakość życia • bezpieczeństwo • Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia choroby Niska aktywność choroby: wyniki BILAG C, D lub E we wszystkich domenach narządowych w pewnym momencie przed 52. tygodniem Zaostrzenie „A”: Pierwsze wystąpienie 1 wyniku w zakresie BILAG A po niskiej aktywności choroby Ciężkie zaostrzenie (definicja pierwotna): Pierwsze wystąpienie ≥ 1 wyniku w zakresie BILAG A lub ≥ 3 wyników w zakresie BILAG B podczas tej samej wizyty po niskiej aktywności choroby, gdzie 1 lub 2 z 3 wyników w zakresie B mogą być utrzymującym się wynikiem B z poprzedniej wizyty Ciężkie zaostrzenie (definicja alternatywna): Pierwsze wystąpienie ≥ 1 wyniku w zakresie BILAG A lub jednoczesne wystąpienie 3 nowych wyników w zakresie BILAG B podczas tej samej wizyty, któremu towarzyszy rozpoczęcie lub zwiększenie dawki kortykosteroidów, lub utrzymywanie się zaostrzenia podczas kolejnej zaplanowanej comiesięcznej oceny Umiarkowane zaostrzenie (definicja pierwotna): Pierwsze wystąpienie 2 wyników w zakresie BILAG B podczas tej samej wizyty po niskiej aktywności choroby, gdzie 1 z wyników w zakresie B może być wynikiem B utrzymującym się od poprzedniej wizyty Umiarkowane zaostrzenie (definicja alternatywna): Jednoczesne pojawienie się 2 nowych wyników BILAG B obserwowanych podczas tej samej wizyty, połączone z rozpoczęciem lub zwiększeniem dawki kortykosteroidów lub utrzymywanie się tych wyników BILAG B podczas kolejnej zaplanowanej comiesięcznej oceny
--	--	--	--

Wyniki

Nie zdecydowano się na syntezę ilościową wyników badań ze względu na ich heterogeniczność, m. in. różnice w badanych populacjach, w EXPLORER badano SLE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w badaniu LUNAR dot. leczenia pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek.

Badanie RCT LUNAR (Rovin 2012)

Zgodnie z wynikami badania w 52. tygodniu wskaźniki odpowiedzi nerek nie różniły się statystycznie między grupami RTX i PLC ($p=0,55$). CRR wyniósł odpowiednio 26,4% i 30,6% w grupach RTX i PLC. Wskaźnik PRR wynosił znacząco więcej w grupie badanej, niż kontrolnej, odpowiednio 30,6% i 15,3%. Ogólny odsetek odpowiedzi nerek na leczenie wynosił odpowiednio 56,9% w grupie dla rytuksymabu i 45,8% w grupie placebo ($p=0,18$).

Tabela 14. Wyniki dla pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych po 52 tygodniach w badaniu LUNAR

Punkt końcowy	RTX N=72	PLC N=72	p
Pierwszorzędowy punkt końcowy, n (%)			
CRR*	19 (26,4)	22 (30,6)	0,55
PRR	22 (30,6)	11 (15,3)	
NR	31 (43,1)	39 (54,2)	
Ogólny RR (CRR+PRR)	41 (56,95)	33 (45,8)	0,18

Drugorzędowy punkty końcowe			
L. pacjentów/l. pacjentów ocenianych (%) z wyjściowym współczynnikiem UPC wynoszącym >3, którzy osiągnęli współczynnik UPC wynoszący >1	18/38 (47,4)	22/41 (53,7)	0,51
Mediana I. miesięcy do pierwszego CRR	11,99	12,12	0,63
Skorygowany czasowo AUCMB globalnego wyniku indeksu BILAG, średnia $\pm$ SD	-8,49 $\pm$ 5,79	-8,58 $\pm$ 5,14	0,93
Zmiana od wartości wyjściowej do 52. tygodnia w wyniku funkcji fizycznych SF-36, średnia $\pm$ SD	4,8 $\pm$ 10,4	5,7 $\pm$ 9,4	0,59
Osiągnięcie CRR od 24. do 52. tyg.	1 (1,4)	5 (6,9)	0,21
Osiągnięcie CRR w 52. tyg.	19 (46,3)	22 (53,7)	0,58

CRR – complete renal response; PRR – partial renal response; NR – no response; AUCMB – area under the curve minus baseline; BILAG – British Isles Lupus Assessment Group; SF-36 – 36-Item Short-Form Health Survey

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statycznie różnic między grupami rytuksymabu i placebo. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego CRR wynosiła 12 miesięcy w obu grupach (HR 1,13, $P = 0,63$). Średni spadek punktacji w skali BILAG po 52 tygodniach obserwacji, względem wartości początkowej wyniósł dla RTX -8,5 (SD $\pm$ 7,8) oraz -8,6 (SD $\pm$ 5,14) dla PLC ($p=0,93$). Zmiana punktacji w zakresie funkcji fizycznych formularza SF-36 od wartości wyjściowej do 52. tygodnia wyniosła 4,8 (SD $\pm$ 10,4) w grupie rytuksymabu oraz 5,7 (SD $\pm$ 9,4) w grupie placebo.

Badanie RCT EXPLORER (Merrill 2010)

W 52 tygodniu nie odnotowano żadnej różnicy dla całkowitych odpowiedzi klinicznych lub częściowych odpowiedzi klinicznych między grupą rytuksymabu (12,4% z MCR i 17,2% z PCR), a grupą placebo (15,9% z MCR i 12,5% z PCR). Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł odpowiednio 29,6% i 28,4%. Wśród pacjentów z MCR, u których dawkę prednizonu zmniejszono do <10 mg/dobę od 24. do 52. tygodnia, było 9 pacjentów (10,2%) w grupie placebo i 14 pacjentów (8,3%) w grupie rytuksymabu.

Tabela 15. Odpowiedź na leczenie po 52 tygodniach

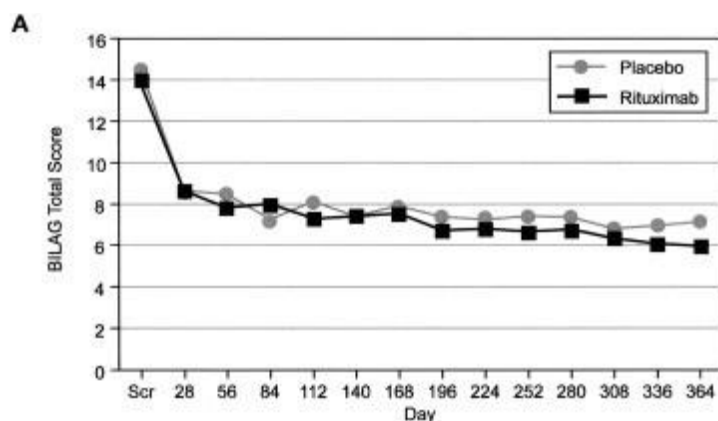
Punkt końcowy	RTX n/169 (%)	PLC n/88 (%)	p
Ogólny RR (MCR+PCR)	50 (29,6)	25 (28,4)	0,9750
MCR	21 (12,4)	14 (15,9)	
PCR	29 (17,2)	11 (12,5)	
NR	119 (70,4)	63 (71,6)	

Średni spadek punktacji w skali BILAG po 52 tygodniach obserwacji, względem wartości początkowej wyniósł dla RTX -5,8 (SD 4,0) oraz -5,9 (SD 4,5) dla PLC ($p=0,8092$). Odsetek pacjentów z wynikiem BILAG C lub lepszym we wszystkich domenach w pierwszych 24 tygodniach był podobny w grupie rytuksymabu (24,9%; 95% CI 18,3–31,4) i w grupie placebo (27,3%; 95% CI 18,0–36,6) [$p=0,5602$].

Tabela 16. Zmiana w skali BILAG i zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 (komponenta fizyczna) po 52 tygodniach w populacji ITT, badanie EXPLORER

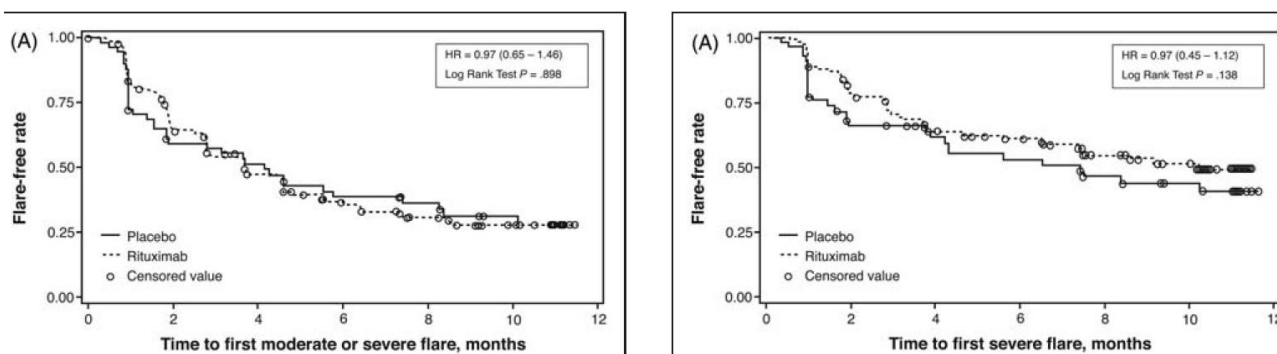
Punkt końcowy	RTX Średnia (SD)	PLC Średnia (SD)	p
Zmiana w skali BILAG	-5,8 (SD 4,0)	-5,9 (SD 4,5)	0,8092
Zmiana wyniku SF-36	8,2 $\pm$ 22,8; (95% CI 4,7–11,7)	4,1 $\pm$ 17,0; (95% CI 0,3–7,9)	0,1277

Średnia zmiana wyniku podsumowującego składową fizyczną jakości życia w kwestionariuszu SF-36 od wartości początkowej do 52. tygodnia była taka sama w grupie placebo (4,1 $\pm$ 17,0; 95% CI 0,3–7,9) i w grupie rytuksymabu (8,2 $\pm$ 22,8; 95% CI 4,7–11,7 [$p = 0,1277$]).



Rysunek 3. Średnie globalne wyniki indeksu BILAG w czasie (Merrill 2010)

Czas do pierwszego lub umiarkowanego zaostrzenia został obliczony przy użyciu oszacowań Kaplana-Meiera dotyczących czasu bez zaostrzenia po pierwszej remisji choroby. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia choroby była podobna w obu grupach leczonych: 3,7 miesiąca (95%CI, 2,7–4,8) u pacjentów leczonych rytuksymabem w porównaniu z 4,1 miesiąca (95% CI, 1,8–7,4) u pacjentów otrzymujących placebo (HR=0,97; 95%CI, 0,65–1,46; p=0,898; rysunek powyżej). Czas do pierwszego zaostrzenia w brzmieniu alternatywnej definicji również był podobny między grupami (p=0,46).



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera pokazująca czas do umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia (lewy wykres) oraz ciężkiego zaostrzenia (prawy wykres) w ciągu 52 tyg. (Merrill 2011)

Mediana czasu do ciężkiego zaostrzenia (zdefiniowanego zgodnie z protokołem jako ≥ 1 o wyniku A lub 3 o wyniku B w skali BILAG) wynosiła 10,1 miesiąca u pacjentów leczonych rytuksymabem i 7,3 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo (HR=0,97; 95%CI 0,45–1,12; p=0,138).

Tabela 17. Całkowita częstość występowania i roczna częstość występowania zaostrzeń u pacjentów leczonych rytuksymabem lub placebo, u których uzyskano odpowiedź w postaci niskiej aktywności choroby (Merrill 2011)

Punkt końcowy	RTX (N=169)	PLC (N=88)	p
Pacjenci, u których uzyskano niską aktywność choroby, n (%)	127 (75)	58 (66)	-
Średnia $\pm$ SD liczba zaostrzeń/rok (95% CI)	0,86 $\pm$ 1,47 (0,60–1,12)	1,41 $\pm$ 2,14 (0,84–1,97)	0,038^a
Pacjenci z kolejnym zaostrzeniem A po osiągnięciu BILAG C ^b , n (%)	43 (34)	27 (47)	0,052 ^c HR=0,61 (95%CI 0,37–0,01)
Pacjenci, którzy osiągnęli BILAG C bez późniejszego zaostrzenia A ^{b,d} , n (%)	84 (50)	31 (35)	0,027^e

a. wartość p oparta na modelu Poissona. b. Przed 52. tygodniem. c. Na podstawie testu log-rank stratyfikowanego według rasy i przypisanej dawki wyjściowej prednizonu. d. W populacji ITT. e. Na podstawie testu chi-kwadrat.

W analizie ograniczonej do zaostrzeń A (≥ 1 nowy wynik A), wystąpiło ono u 43/127 (34%) pacjentów leczonych rytuksymabem i 27/58 (47%) pacjentów otrzymujących placebo w 52-tyg. okresie badania, a w grupie rytuksymabu zaobserwowano tendencję do opóźnionego wystąpienia pierwszego zaostrzenia A (HR=0,61; 95% CI, 0,37–1,01; p=0,052).

Średni roczny wskaźnik zaostrzeń A po osiągnięciu minimalnej aktywności choroby był istotnie niższy w grupie rytuksymabu (0,86 $\pm$ 1,47; 95% CI, 0,60–1,12) niż w grupie placebo (1,41 $\pm$ 2,14; 95% CI, 0,84–1,97; p=0,038).

Odsetek populacji ITT z niską aktywnością choroby bez wystąpienia kolejnego rzutu A w pozostałym okresie przed 52. tyg., wyniósł 31/88 (35%) w grupie placebo w porównaniu do 84/169 (50%) w grupie rytuksymabu ($p=0,027$)

9.2.2. Analiza skuteczności praktycznej

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę uwzględnionego badania rzeczywistej praktyki.

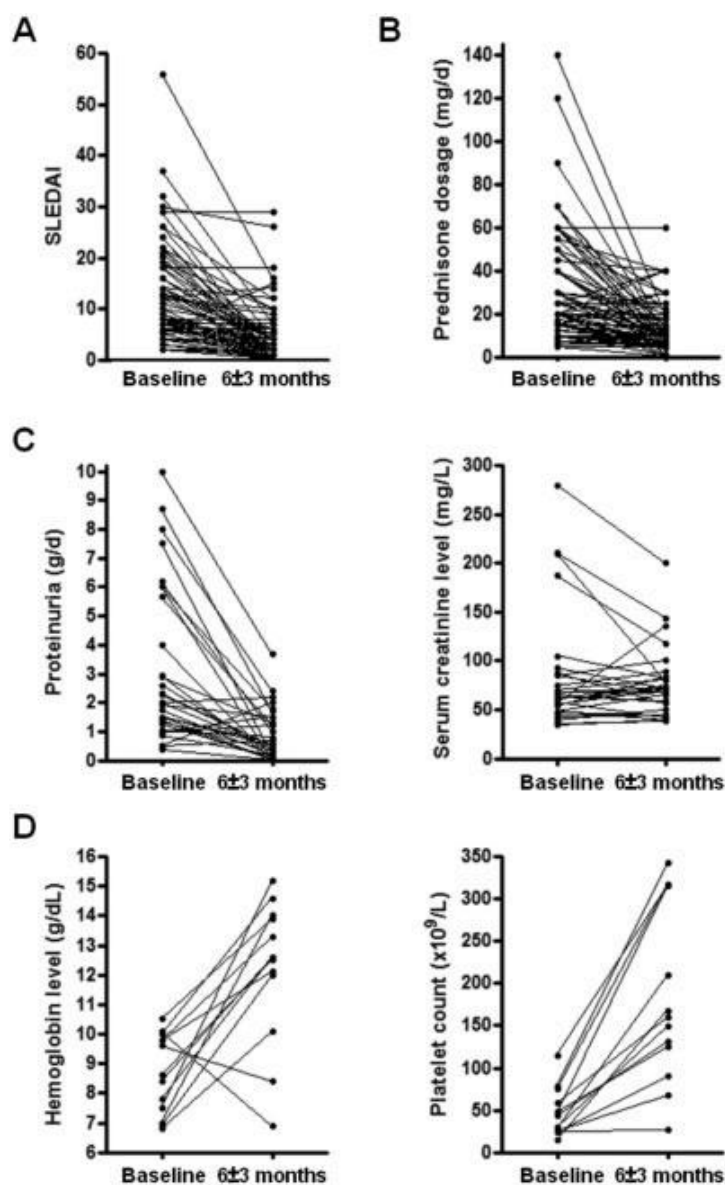
Tabela 18. Charakterystyka badania praktyki klinicznej włączonego do analizy

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Punkty końcowe
Terrier 2010 Źródło finansowania: Rejestr AIR otrzymuje grant edukacyjny od Roche (autorzy deklarują brak zaangażowania Roche w badanie)	Prospektywna analiza danych z francuskiego rejestru AutoImmunity and Rituximab (AIR), który zawiera dane dotyczące pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi leczonych rytuksymabem . Rejestr AIR to trwające, ogólnokrajowe, prospektywne badanie kohortowe, mające na celu ocenę długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności RTX w leczeniu RZS i innych chorób autoimmunologicznych. Dane zbierano na początku badania oraz podczas 3- i 6-miesięcznej obserwacji, a następnie co 6 miesięcy lub w momencie nawrotu choroby, przy użyciu elektronicznego formularza raportu przypadku. Średni czas obserwacji wyniósł 18,6 mies (SD $\pm 13,8$), a dane zbierano w okresie 09.2005 r. – 06.2009 r.	Pacjenci z opornym na leczenie SLE otrzymujący rytuksymab w ramach „tymczasowego protokołu terapeutycznego” (stosowanie pozarejestacyjne), włączeni do Rejestru AIR. Liczba pacjentów: 136 pacjentów	Ciężkie zakażenie zdefiniowano jako zakażenie, które wystąpiło w ciągu 12 miesięcy po podaniu RTX (leczenie początkowe lub ponowne) i wymagało hospitalizacji i/lub dożylnego podawania antybiotyków i/lub zakończyło się zgonem. Odpowiedź na leczenie analizowano poprzez porównanie aktywności choroby i zajęcia poszczególnych narządów przed infuzją RTX i 6 $\pm$ 3 miesięcy (średnia $\pm$ SD) po ostatniej infuzji RTX. Aktywność choroby oceniano za pomocą wersji SELENA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus: National Assessment) skali SLEDAI (SLE Disease Activity Index). Całkowitą odpowiedź zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku SELENA–SLEDAI o ≥ 3 . Odpowiedź skórna zdefiniowano jako $\geq 50\%$ poprawy (częściowa odpowiedź – PR) lub zanik (całkowita odpowiedź – CR) objawów wyściowych (tj. zapalenie naczyń, toczeń krążkowy, wysypka, owrzodzenia błon śluzowych, łysienie). Odpowiedź stawowa: $\geq 50\%$ poprawy liczby bolesnych i/lub obrzękniętych stawów (PR) lub zanik bólu i obrzęku stawów (CR). W toczniowym zapaleniu nerek: PR: $\geq 50\%$ poprawa wszystkich parametrów nerkowych (poziomu kreatyniny w surowicy i białkomoczu) z nieprawidłowymi wartościami wyjściowymi; CR: zmniejszenie białkomoczu do $<0,5$ g/dobę, ustąpienie krwimoczu i normalizację szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej. W autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej (AIHA) PR: poziom hemoglobiny >10 g/dl ze wzrostem o co najmniej 2 g/dl w stosunku do poziomu sprzed leczenia; CR: poziom hemoglobiny >11 g/dl u kobiet lub >12 g/dl u mężczyzn bez hemolizy. W autoimmunologicznej plamicy małopłytkowej kryteria odpowiedzi zdefiniowano zgodnie z Vicenza Consensus Conference: CR zdefiniowano jako liczbę płytek krwi co najmniej $100 \times 10^9/\text{dl}$; „odpowiedź” zdefiniowano jako liczbę płytek krwi wynoszącą $30\text{--}100 \times 10^9/\text{dl}$ i co najmniej podwojenie liczby wyjściowej; natomiast „brak odpowiedzi” zdefiniowano jako liczbę płytek krwi $<30 \times 10^9/\text{dl}$ lub mniejszą niż podwojenie liczby wyjściowej.

W badaniu Terrier 2010 analizowano skuteczność RTX u 113 pacjentów (83%), którzy odbyli co najmniej 3-miesięczną wizytę kontrolną (spośród 136 pacjentów z SLE zarejestrowanych w rejestrze ARI).

Po 6 (SD ± 3) miesiącach po infuzji RTX całkowitą odpowiedź zaobserwowano u 87 z 113 pacjentów (77%) zgodnie z oceną lekarza prowadzącego pacjenta i u 80 z 113 pacjentów (71%) w ocenie SELENA–SLEDAI (zmniejszenie wyniku ≥ 3). Średni wynik SELENA–SLEDAI $\pm$ SD i średnia dawka prednizonu $\pm$ SD zmniejszyły się odpowiednio z $10,8 \pm 8,8$ do $3,4 \pm 5,2$ ($p = 0,0001$) i z $30,3 \pm 23,6$ mg/dzień do $12,3 \pm 10,1$ mg/dzień ($p < 0,0001$).

Wśród pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie białkomocz zmniejszył się średnia ($\pm$ SD) z $3,5 (\pm 2,7)$ g/dzień do $0,6 (\pm 0,9)$ g/dzień ($P < 0,0001$), podczas gdy średni poziom kreatyniny w surowicy pozostał stabilny $9,2 (\pm 6,2)$ mg/litr w porównaniu z $7,7 (\pm 3,0)$ mg/litr po 6 miesiącach. U pacjentów z AIHA, którzy odpowiedzieli na leczenie, średni poziom hemoglobiny ($\pm$ SD) wzrósł z $8,5 (\pm 1,4)$ g/dl do $13,0 (\pm 1,4)$ g/dl po 6 miesiącach ($P = 0,001$), a średnia liczba płytek krwi wzrosła z $49 (\pm 29) \times 10^9/\text{litr}$ do $199 (\pm 98) \times 10^9/\text{litr}$ ($P = 0,0005$).



Rysunek 5. Zmiana wyników względem początku badania po 6 ± 3 miesiącach (średnia $\pm$ SD) po infuzji rytuksymabu w badaniu Terrier 2010

SELENA-SLEDAI (A); dawka prednizonu (B); białkomocz i poziom kreatyniny w surowicy u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek (C); poziom hemoglobiny u pacjentów z AIHA oraz liczba płytek krwi u pacjentów z autoimmunologiczną plamicą małopłytkową (D).

Całkowita odpowiedź na RTX nie różniła się istotnie między pacjentami otrzymującymi monoterapię RTX a tymi otrzymującymi jednocześnie leki immunosupresyjne (w wyjściowo wyższą aktywnością choroby). Odpowiedź na leczenie rytuksymabem w podziale na zaangażowane w procesie chorobowym narządy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. odpowiedź na RTX 6 ± 3 mies. (średnia $\pm$ SD) po leczeniu u pacjentów z SLE (wg zaangażowanych w procesie chorobowym narządów)

Odpowiedź	L. pacjentów, n (%)
Objawy stawowe (N=50)	
CR	26 (52)
PR	10 (20)
Brak odpowiedzi	14 (28)
Objawy skórne (N=61)	
CR	29 (48)
PR	14 (23)

Brak odpowiedzi	18 (29)
Toczniove zapalenie nerek (N=31)	
CR	14 (45)
PR	9 (29)
Brak odpowiedzi	8 (26)
AIHA (N=13)	
CR	9 (69)
PR	2 (16)
Brak odpowiedzi	2 (15)
Autoimmunologiczna plamica małopłytkowa (N=13)	
CR	10 (77)
PR	2 (15)
Brak odpowiedzi	1 (8)
Średnia zmienność (+/- SD) dawki prednizonu (w mg/dzień) przed wlewem RTX do po wlewem RTX wyniosła -18,0 +/- 23,9 (P <0,0001).	

U 31 z 76 pacjentów z odpowiedzią, których obserwowano przez >6 mies. (41%), nastąpił nawrót choroby po $14,9 \pm 7,6$ mies. (średnia $\pm$ SD) od ostatniej infuzji RTX. Średni czas trwania obserwacji 45 pacjentów bez nawrotu choroby wyniósł $16,6 \pm 11,3$ mies. Wśród pacjentów z nawrotami choroby, wskazaniami wyjściowymi do leczenia RTX były głównie zmiany skórne i/lub stawowe ($n = 14$), cytopenia autoimmunologiczna ($n = 10$), toczniowe zapalenie nerek ($n = 5$) oraz neuropatia obwodowa i śródmiąższowe zapalenie płuc ($n = 1$ każde). Dwudziestu pięciu z 31 pacjentów z nawrotami choroby otrzymało ponowne leczenie RTX. Po ponownym leczeniu odpowiedź odnotowano u 20 z 22 pacjentów (91%) z dostępnymi danymi. Czterech pacjentów otrzymywało systematyczne ponowne leczenie RTX jako leczenie podtrzymujące co 6 miesięcy, a dwóch kolejnych po pierwszym epizodzie nawrotu. U tych pacjentów nie wystąpił nawrót choroby podczas leczenia podtrzymującego po średnim ($\pm$ SD) okresie obserwacji wynoszącym $22 (\pm 9)$ miesięcy.

9.2.3. Analiza bezpieczeństwa

Badania RCT

Badanie LUNAR (Rovin 2012)

Zdarzenia niepożądane, w tym te, które mogły być związane z badaniem leku, występowały z podobną częstotliwością w obu grupach leczenia. Neutropenia, leukopenia i niedociśnienie występowały częściej w grupie rytuksymabu. Związane z infekcją zdarzenia niepożądane do 78 tygodnia występowały z podobną częstotliwością w ramionach placebo i rytuksymabu (odpowiednio 90% i 85% pacjentów).

Doszło do dwóch zgonów. Oba wystąpiły w grupie rytuksymabu i oba zostały uznane za niezwiązane z badanym lekiem. Jedna śmierć była spowodowana posocznicą wtórną z powodu zakażenia *S. aureus*, druga krwotokiem pęcherzykowym.

Poważne zdarzenia występowały częściej u pacjentów leczonych placebo niż u pacjentów leczonych rytuksymabem ($74,3$ [95%CI: $58,9$; $93,8$] vs $42,9$ [95%CI: $31,9$; $57,7$] na 100 pacjento-lat. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi w ramionach placebo i rytuksymabu były niedokrwistość ($4,2\%$ vs $4,1\%$), niewydolność nerek ($5,6\%$ vs $1,4\%$) i neutropenia ($1,4\%$ vs $2,7\%$). Poważne infekcje wystąpiły u 14 pacjentów z każdej grupy ($19,9$ na pacjento-lat i $16,6$ na 100 pacjento-lat odpowiednio w grupie placebo i rytuksymabu) z podobną częstotliwością hospitalizacji na 100 pacjento-lat. Hospitalizacje niezwiązane z infekcją występowały rzadziej w grupie rytuksymabu niż placebo ($17,6$ vs $48,1$ [95%CI: $11,1$; $27,9$] na 100 pacjento-lat).

Zdarzenia niepożądane związane z infuzją (zdefiniowane jako dowolne zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 24 godzin od podania wlewu) występowały z podobną częstością w obu ramionach leczenia. Zdarzenia niepożądane związane z infuzją występowały najczęściej po pierwszym wlewie, a ich częstotliwość zmniejszała się wraz z kolejnymi wlewami. Poważne zdarzenia niepożądane związane z infuzją zgłoszono u 2 pacjentów otrzymujących placebo (uogólniony obrzęk i niedokrwistość, niezwiązane z badanym lekiem) i u 1 pacjenta otrzymującego rytuksymab z dodatnim wynikiem testu HACA (pokrzywka 3 stopnia, związana z badanym lekiem).

Tabela 20. Analiza bezpieczeństwa, badanie LUNAR (Rovin 2012)

Zdarzenie niepożądane	RTX n/73 (%)	PLC n/71 (%)
Jakiegolwiek AEs	72 (98,6)	68 (95,8)
AEs w stopniu 3. Lub wyższym	29 (39,7)	31 (43,7)
AEs związane z leczeniem	25 (34,2)	24 (33,8)
Zgony	2 (2,7)	0
AEs prowadzące do przerwania leczenia	1 (1,4)	3 (4,2)
Poważne AEs	24 (32,9)	29 (40,8)
Związane z infekcją	14 (19,2)	14 (19,7)
Zakażenie oportunistyczne†	3 (4,1)	1 (1,4)
Związane z infuzją	1 (1,4)	2 (2,8)
Infekcje	62 (84,9)	64 (90,1)
Infekcje w st.3 lub wyższym	12 (16,4)	15 (21,1)
Najczęstsze infekcje		
Zakażenie górnych dróg oddechowych	21 (28,8)	23 (32,4)
Zakażenie dróg moczowych	17 (23,3)	20 (28,2)
Półpasiec	11 (15,1)	9 (12,7)
AEs związane z infuzją*	25 (34,2)	29 (40,8)
Po 1. Wlewie	16/72 (22,2)	18/72 (25,0)
Po 2. Wlewie	6/71 (8,5)	8/71 (11,3)
Po 3. Wlewie	8/67 (11,9)	5/56 (8,9)
Po 4. Wlewie	6/66 (9,1)	2/54 (3,7)
AEs związane z infuzją przypisywane badanemu lewowi	12 (16,4)	6 (8,5)
Najczęstsze działania niepożądane związane z infuzją		
Nadciśnienie	4 (5,5)	2 (2,8)
Niestrawność	2 (2,7)	3 (4,2)
Mdłości	2 (2,7)	3 (4,2)
Ból głowy	2 (2,7)	2 (2,8)
Biegunka	1 (1,4)	3 (4,2)
Zaburzenia smaku	1 (1,4)	3 (4,2)
Działania niepożądane zgłaszane w 78. tygodniu badania u pacjentów z toczniem nerkowym leczonych rytuksymabem lub placebo w połączeniu z MMF i kortykosteroidami (n = 144). Wielokrotne wystąpienie tego samego zdarzenia u jednego pacjenta liczono raz w ogólnej częstości występowania		
†U pacjenta leczonego placebo stwierdzono zapalenie płuc wywołane cytomegalowirusem; u 3 pacjentów leczonych rytuksymabem stwierdzono odpowiednio zapalenie okrężnicy, histoplazmozę i kryptokokowe zapalenie płuc oraz posocznice grzybiczą.		
*Liczba pacjentów/liczba ocenianych pacjentów. Definiowane jako jakiegolwiek AE występujące w trakcie lub w ciągu 24 godzin po infuzji leku badanego.		

Badanie RCT EXPLORER (Merrill 2010)

Częstotliwość występowania poważnych powikłań związanych z badanym lekiem, była podobna w grupach pacjentów otrzymujących placebo i rytuksymab (36,4% pacjentów otrzymujących placebo i 37,9% u pacjentów leczonych rytuksymabem).

Zdarzenia niepożądane związane z infuzją występowały w podobnym odsetku podczas pierwszego cyklu infuzji. Po drugim cyklu występowały z mniejszą częstotliwością w grupie placebo niż w grupie rytuksymabu. Zdarzenia niepożądane związane z infuzją miały głównie łagodny i przemijający charakter. Zgłoszono tylko jeden epizod obrzęku naczynioruchowego.

Najczęstszymi AEs w grupie placebo były: zaburzenia ze strony układu nerwowego (13,6%), ogólne (10,2%), zaburzenia żołądkowo – jelitowe (10,2%). W grupie rytuksymabu zaś: zaburzenia żołądkowo – jelitowe (14,2%), zaburzenia ze strony układu nerwowego (14,2%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (11,8%) i zaburzenia ogólne (10,7%).

W grupie rytuksymabu było więcej przypadków neutropenii stopnia 3. i stopnia 4.(7,7%) w porównaniu z grupą kontrolną (3,4%). Odsetki pacjentów, u których wystąpiły AEs związane z infekcją były porównywalne w obu

grupach (dla rytuksymabu 82,2%, a dla placebo 83,0%), jednak ciężkie infekcje były częstsze w grupie placebo (9,5% vs 17%).

Jeden pacjent w grupie placebo zmarł (zatrzymanie krążeniowo – oddechowe), a śmierć ta nastąpiła 1 miesiąc po wycofaniu się z badania. W grupie rytuksymabu zmarło 3 pacjentów, w tym 1 pacjent na skutek perforacji jelita, drugi na skutek zatrucia wielolekowego, zaś u trzeciego z pacjentów przyczyna śmierci nie była znana.

Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa, EXPLORER (Merrill 2010)

Zdarzenie niepożądane	RTX n/169 (%)	PLC n/88 (%)
SAE związane z leczeniem	64 (37,9)	32 (36,4)
SAE związane z leczeniem raportowane u ≥5% pacjentów		
Zaburzenia serca	5 (3,0)	5 (5,7)
Zakażenia i zarażenia	16 (9,5)	15 (17,0)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	8 (4,7)	7 (8,0)
Zaburzenia ogólne	7 (4,1)	5 (5,7)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	9 (5,3)	5 (5,7)
Neutropenia	6 (3,6)	0 (0)
SAE związane z lekiem	13 (7,7)	8 (9,1)
AEs związane z infuzją	74 (43,8)	34 (38,6)
Po 1. Wlewie	46 (27,2)	26 (29,5)
Po 2. Wlewie	29 (17,6)	14 (16,5)
Po 3. Wlewie	23 (16,3)	7 (10,0)
Po 4. Wlewie	25 (18,5)	4 (5,9)
SAE związane z infuzją	16 (9,5)	15 (17,0)
Jakiegokolwiek nagłe SAE związane z infekcją, występujące w trakcie leczenia	16 (9,5)	15 (17,0)
Jakiegokolwiek nagłe SAE związane z infekcją, występujące w trakcie leczenia, zgłaszane u ≥2% pacjentów		
Dolne drogi oddechowe i płuca	5 (3,0)	4 (4,5)
Bakteryjne	4 (2,4)	4 (4,5)
Jama brzuszna i przewód pokarmowy	2 (1,2)	4 (4,5)
Posocznica, bakteremia, wiremia i grzybica (niesklasyfikowane)	2 (1,2)	3 (3,4)
Zgony	4 (2,4)	1 (1,1)

Badania rzeczywistej praktyki

Terrier 2010

W badaniu Terrier 2010 ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 16 pacjentów. Zaobserwowano dwie ciężkie ostre reakcje na infuzję (w tym wstrząs anafilaktyczny i niedociśnienie) oraz pięć reakcji przypominających chorobę posurowiczą.

Ciężkie zakażenia odnotowano u 12 pacjentów, co odpowiadało wskaźnikowi ciężkich zakażeń wynoszącemu 6,6/100 pacjentolat. Osiemdziesiąt trzy procent ciężkich zakażeń wystąpiło w ciągu pierwszych 3 miesięcy po ostatniej infuzji RTX. Ciężkie zakażenia wystąpiły po pierwszym cyklu RTX u 9 z 12 pacjentów (75%), po drugim cyklu u 1 z 12 pacjentów i po trzecim cyklu u 2 z 12 pacjentów. Pięciu pacjentów zmarło z powodu ciężkiego zakażenia (3 przypadki zapalenia wsierdza, posocznicy i zapalenia dróg żółciowych) lub opornej na leczenie choroby autoimmunologicznej (2 przypadki). Wszyscy 3 pacjenci, którzy zmarli z powodu zakażenia, otrzymywali duże dawki kortykosteroidów (60 mg/dobę u 2 pacjentów i 20 mg/dobę u 1 pacjenta).

Podawanie rytuksymabu przerwano u 12 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich ostrych reakcji na wlew (n = 2), reakcji przypominających chorobę posurowiczą (n = 5), ciężkich zakażeń (n = 3) i zdarzeń uznanych za niezwiązane z wlewami RTX (tj. zespół bólu rozlanego n = 1 i astenia n = 1).

Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu rzeczywistej praktyki Terrier 2010 (136 pacjentów)

Zdarzenie niepożądane	n (%)
Ciężkie ZN	16 (12)
Ostre reakcje na infuzję	12 (9)

Łagodne do umiarkowanych reakcje na infuzję (gorączka, niedociśnienie, nadciśnienie, wysypka)	10
Ciężkie reakcje na infuzję	2
Opóźnione reakcje na infuzję	5 (4)
Reakcje przypominające chorobę posurowiczą	5
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	6 (4)
Ciężkie zakażenia	12 (9)
Ciężkie zakażenia /pacjentolata	6,6/100
Zgony	5 (4)

9.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie działań niepożądanych występujących bardzo często na podstawie doświadczeń dot. pacjentów w zarejestrowanych wskazaniach dla produktu lekowego Riximyo.

Tabela 23. Zdarzenia niepożądane występujące bardzo często w zarejestrowanych wskazaniach (ChPL Riximyo)

Wskazanie	Zdarzenia niepożądane występujące bardzo często	Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Doświadczenie dotyczące dorosłych pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi i przewlekłą białaczką limfocytową	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Zakażenia bakteryjne, Zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli Zaburzenia krwi i układu chłonnego neutropenia, leukopenia, +neutropenia z gorączką, +trombocytopenia Zaburzenia układu immunologicznego: Działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy Zaburzenia żołądka i jelit: nudności Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, wysypka, +łysienie Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy Badania Diagnostyczne: obniżony poziom IgG	Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Riximyo w leczeniu chłoniaków nieziarniczych i PBL został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach porejestracyjnych. U tych pacjentów w leczeniu stosowano rytuksymab albo w monoterapii (jako leczenie indukujące lub leczenie podtrzymujące po leczeniu indukującym), albo w skojarzeniu z chemioterapią. Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Riximyo 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 leczniczego Riximyo. 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.
Doświadczenie dotyczące reumatoidalnego zapalenia stawów	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego Zaburzenia Układu immunologicznego/ Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Reakcje związane z wlewem Dożylnym (nadciśnienie tętnicze, mdłości, zaczerwienienie, gorączka, świąd, pokrzywka, podrażnienie gardła, uderzenia gorąca, niedociśnienie, katar, dreszcze, tachykardia, zmęczenie, ból ustnej części gardła, obrzęki obwodowe, rumień) Zaburzenia układu nerwowego Ból głowy Badania diagnostyczne Zmniejszone stężenie immunoglobulin IgM6	Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Riximyo w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów został określony na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych oraz badaniach po wprowadzeniu do obrotu. 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 leczniczego Riximyo, w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłoszono postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię. W związku ze stosowaniem produktu leczniczego Riximyo w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych opisywano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii o skutku śmiertelnym. Dotyczy to reumatoidalnego zapalenia stawów oraz innych chorób autoimmunizacyjnych poza wskazaniem leku, w tym <u>tocznia rumieniowatego układuowego (SLE)</u> i zapalenia naczyń.
Doświadczenie dotyczące ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego	Zaburzenia psychiczne bezsensowność Zaburzenia układu nerwowego zawroty głowy, drżenia Zaburzenia naczyniowe nadciśnienie	Ogólny profil bezpieczeństwa rytuksymabu u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z GPA/MPA oparto na danych pochodzących od pacjentów będących uczestnikami 3 badań klinicznych oraz z badań prowadzonych po wprowadzeniu do obrotu. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania był spójny z dobrze ustalonym profilem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Riximyo w zatwierdzonych wskazaniach

zapalenia naczyń (MPA)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia kaszel, duszność, krwawienie z nosa Zaburzenia żołądka i jelit biegunka Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej przykurcze mięśniowe, bóle stawów, bóle pleców Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania obrzęk obwodowy Zakażenia i zarażenia pasożytnicze zapalenie oskrzeli Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach reakcje związane z wlewem	autoimmunologicznych, obejmujących GPA i MPA. Ogółem u 4% pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Riximyo wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia. Większość zdarzeń niepożądanych występujących w grupie leczonej produktem leczniczym Riximyo miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. U żadnego pacjenta z grupy otrzymującej produkt leczniczy Riximyo nie wystąpiły zdarzenia niepożądane zakończone zgonem. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami uznanymi za działania niepożądane były reakcje związane z wlewem i zakażenia.
Doświadczenie z pęcherzycą zwykłą	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Zakażenie górnych dróg oddechowych Zaburzenia psychiczne Przewlekłe zaburzenie depresyjne Zaburzenia układu nerwowego Ból głowy Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Łysienie Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach Reakcje związane z wlewem	Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Riximyo w pęcherzycy zwykłej oparto na danych pochodzących od pacjentów będących uczestnikami 2 badań klinicznych oraz z badań prowadzonych po wprowadzeniu do obrotu. Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Riximyo w pęcherzycy zwykłej był spójny z ustalonym profilem bezpieczeństwa w innych zatwierdzonych wskazaniach autoimmunologicznych.
W przypadku każdej z jednostek określenie częstości występowania uwzględniało działania niepożądane wszystkich stopni (od łagodnych do ciężkich), oprócz jednostek oznaczonych symbolem „+”, dla których w obliczeniu częstości uwzględniono jedynie ciężkie działania niepożądane		

9.2.5. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy klinicznej wynikają wprosi z ograniczeń włączonych badań – wymieniono je poniżej.

Badania RCT:

- Czas po którym analizowano punkty końcowe (52 tyg./12 mies., lub w przypadku eksploracyjnych punktów końcowych 78. tyg.) ogranicza możliwości wnioskowania o długoterminowej skuteczności, gdyż SLE jest chorobą przewlekłą.
- W badaniach RCT średnia wieku wskazuje na brak lub niewielki udział grupy pacjentów <18 r.ż., natomiast program lekowy dopuszcza stosowanie terapii od 18 r.ż. oraz dzieci po okresie dojrzewania.
- W badaniu EXPLORER 73% pacjentów w grupie placebo i 71,0% w grupie rytuksymabu ukończyło 52 tygodnie leczenia.
- W badaniu LUNAR 88% pacjentów leczonych placebo i 93% pacjentów leczonych rytuksymabem ukończyło 52 tygodnie badania (odpowiednio 81% i 89% ukończyło 78 tyg.), natomiast odsetki pacjentów, którzy przerwali terapię, wyniosły w grupie placebo 25% i w grupie rytuksymabu (10%).
- Badanie LUNAR (Rovin 2012) dotyczyło tylko leczenia pacjentów z nefropatią toczniową.
- W obu badaniach związku z brakiem opisu procesu randomizacji i alokacji pacjentów do grup, ryzyko wystąpienia błędów systematycznych w tych obszarach jest niejasne.

Badanie rzeczywistej praktyki:

- Nieduża liczebność badanej populacji i brak grupy kontrolnej.
- Otwarty i obserwacyjny charakter badania wiąże się z brakami w danych immunologicznych, zmian poziomu anty-dsDNA, czy zmian w układzie dopełniacza co uniemożliwiło analizę tych parametrów.
- Obserwacja pacjentów w badaniu trwała średnio 1,5 roku (18 ± 13,8 mies.) co ogranicza możliwości wnioskowania o długoterminowej skuteczności ze względu na przewlekły charakter choroby.

Istotnym ograniczeniem jest również fakt, że populacje z włączonych badań nie odzwierciedlały w pełni populacji z programu lekowego, choć odnalezione badania były jedynymi opisującymi stosowanie rytuksymabu w SLE spełniającymi kryteria włączenia. Wątpliwości budzą informacje dotyczące wcześniej stosowanych terapii (wymóg stosowania co najmniej dwóch leków wskazanych w zapisach programu lekowego), stopnia aktywności choroby w skalach BILAG lub SLEDAI oraz oceny klinicznej w skali PGA.

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

10.1. Efektywność kosztowa technologii

10.1.1. Założenia i dane wejściowe

Ze względu na refundację w ramach programu lekowego anifrolumabu w tożsamym brzmieniu wskazania populacji docelowej (za wyjątkiem fragmentu *dzieci po okresie dojrzewania* dla rytuksymabu), przeprowadzono ocenę farmakoekonomiczną i wpływu na budżet refundacji rytuksymabu w kontekście dostępności dodatkowej technologii w ocenianej populacji chorych.

Założenia

- Analizę farmakoekonomiczną przeprowadzono w celu określenia kosztochłonności i efektywności kosztowej stosowania rytuksymabu w porównaniu z terapią standardową oraz względem anifrolumabu (w populacji o zbliżonej charakterystyce), a także analizy kosztów-konsekwencji w populacji niezbędnej z anifrolumabem.
- Analizę przeprowadzono w horyzoncie:
 - dożywnym – dla porównania z anifrolumabem;
 - roczny – dla porównania z terapią standardową stosowaną w populacji niezbędnej z anifrolumabem.
- Populację wskazaną jako *dzieci po okresie dojrzewania* dla rytuksymabu potraktowano jako zbieżną z populacją osób dorosłych (w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa terapii).
- W analizie, ze względu na aktualną dostępność do leczenia rytuksymabem (leki biopodobne), odstąpiono od szacowania ceny progowej ocenianej technologii (konkurencyjność przetargowa).
- Ze względu na stanowisko Konsultant Krajowej w dz. reumatologii:

Rytuksymab zgodnie z rekomendacjami EULAR z 2023 roku ma wskazania do stosowania w toczeniu bez zajęcia nerek tylko u chorych z ciężką postacią toczenia z zajęciem narządów, tym toczeniu neuropsychiatrycznym i stanie zagrożenia życia i nie jest lekiem pierwszego wyboru w przeciwieństwie do anifrolumabu, który powinien być stosowany u chorych również z łagodną postacią toczenia, jeżeli nie jesteśmy w stanie u chorego leczonego hydroksychlorochiną i nie możemy odstawić lub zredukować dawki GKS do ≤ 5 mg prednizolonu w ciągu 1 do 3 miesięcy leczenia. Nie zaleca się stosowania anifrolumabu w bardzo ciężkich postaciach toczenia (tam gdzie jest zalecany rytuksymab). Natomiast w toczeniu nerkowym rytuksymab jest lekiem rekomendowanym a anifrolumab nie gdyż nie ma jeszcze opublikowanych wyników skuteczności tego leku w toczeniu nerkowym w prowadzonym badaniu klinicznym.

a także opublikowanymi wytycznymi EULAR 2023, w których RTX wyszczególnia się w pierwszej i drugiej linii ciężkiej postaci SLE oraz w przypadku nefropatii toczniowej (ang. *lupus nephritis*), gdzie anifrolumab nie jest zalecany przyjęto, że populacje mają część wspólną, w której można porównać ich efektywność kosztową.

Dla pozostałej części przeprowadzono analizę kosztów konsekwencji w zestawieniu z efektami obserwowanymi w badaniach *EXPLORER* (Merrill 2011) i *LUNAR* (Rovin 2012).

- Koszt leków przyjęto na podstawie:
 - Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.²
 - Raportu refundacyjnego Centrali NFZ z dnia 1 lipca 2025 r. dot. informacji o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–kwiecień 2025 r.³
 - Decyzji refundacyjnej dla anifrolumabu (produkt leczniczy Saphnelo, R220721119/71W).
 - Serwis *GdziePoLek.pl* – dla produktów nierefundowanych.

² <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r> [dostęp: 18.07.2025 r.]

³ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8798.html> [dostęp: 18.07.2025 r.]

- Przyjęto średnią cenę jednostki sprawozdawczej (na podstawie Informatora o umowach NFZ⁴):
 - w programach lekowych = 1,77 (świadczenia z zakresu *Leczenie szpitalne*)
 - dla świadczeń ambulatoryjnych = 1,83 (najwyższa wycena punktowa z zakresu *Ambulatoryjna opieka specjalistyczna – Świadczenia w zakresie reumatologii*, Mazowiecki OW NFZ).
 - dla świadczeń szpitalnych udzielanych w ramach JGP = 1,84 (na podstawie raportu WT.543.4.2025⁵)
- Ze względu na niepewność oszacowań przeprowadzono analizę wrażliwości dla najistotniejszego czynnika predykcyjnego mającego wpływ na wyniki, tj. ilorazu szans wystąpienia odpowiedzi na leczenie w przypadku analizy CUA oraz czasu do podania kolejnej dawki RTX – w przypadku analizy CCA.
- Modelowanie przeprowadzono z zastosowaniem skrótyków Microsoft Excel z użyciem narzędzi VBA (ang. *Visual Basic for Applications*).

Kosztochłonność terapii

Dawkowanie

Dawkowanie terapii przyjęto zgodnie z zaproponowanym brzmieniem programu lekowego, tj.:

- anifrolumab – 300 mg co 4 tygodnie;
- rytuksymab - 1000 mg w dwóch infuzjach podanych w odstępie dwóch tygodni, następnie możliwość podania leku po co najmniej 6 miesiącach – przyjęto podanie kolejnego cyklu rytuksymabu u 100% chorych. W oszacowaniach przetestowano również arbitralny scenariusz podania kolejnego cyklu u 85% chorych z pierwotną odpowiedzią na leczenie w danym roku (tj. średnio po 9 mies. od ostatniej dawki).

Dawkowanie poza PL na podstawie Majdan 2016:

- GSK – 7,5-30 mg/d., w przypadku skojarzenia z immunosupresją (IS) – 5 mg/d.
- hydroksychlorochiny – 300 mg/d.
- azatiopryna – 2 mg/kg mc, do obliczeń przyjęto masę ciała chorego = 70 kg
- metotreksat – 25 mg/tydzień
- mykofenolan mofetylu – 2000 mg/d.

Koszt terapii

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące kosztu terapii z zastosowaniem rytuksymabu i anifrolumabu – miesięczne oraz roczne. Koszty określono na podstawie:

- Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.⁶
- Komunikatu DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2025 r.⁷
- Raportu refundacyjnego Centrali NFZ z dnia 1 lipca 2025 r. dot. informacji o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–kwiecień 2025 r.⁸
- Decyzji refundacyjnej dla anifrolumabu (produkt leczniczy Saphnelo, R220721119/71W).

Tabela 24. Zestawienie kosztów stosowania poszczególnych technologii w analizie (opracowanie Agencji)

Wyszczególnienie	Dawka/cykl	Koszt miesięczny - NFZ (PLN)	Koszt roczny - NFZ (PLN)
Terapie główne			
Rytuksymab	2000 mg (2x1000 mg)	971,20	11 654,37
Anifrolumab	300 mg		
Terapie standardowe			
Hydroksychlorochina (HCQ)*	300 mg/d.	0,00	0,00
GSK (prednizon) – monoterapia	18,75 mg/d.	37,00 zł	444,05 zł

⁴ <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> [dostęp: 16.07.2025 r.]

⁵ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materiały-2025/9080-91-2025-zlc> [dostęp: 18.07.2025 r.]

⁶ <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> [dostęp: 18.07.2025 r.]

⁷ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8794.html> [dostęp: 18.07.2025 r.]

⁸ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8798.html> [dostęp: 18.07.2025 r.]

GSK (prednizon) – skojarzenie z IS	5 mg/d.	9,87 zł	118,41 zł
Azatiopryna	140 mg/d.	43,70 zł	524,40 zł
Metotreksat*	25 mg/tydz.	0,00	0,00
Mykofenolan mofetylu	2000 mg/d.	185,52 zł	2 226,29 zł
* nierefundowane w ocenianym wskazaniu			

Koszt kwalifikacji, podania i monitorowanie leczenia

Koszty określono na podstawie Zarządzenia 9/2025/DGL z późn. zm. (t.j. 29/2025/DGL). Zastosowane wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Na podstawie danych z modelu ZMA CeZ stwierdzono, że anifrolumab podawany jest głównie w ramach hospitalizacji jednodniowej – u około 5% chorych leczenie podawane jest w ramach wizyty ambulatoryjnej. Na podstawie informacji od Konsultanta Krajowego w dz. reumatologii przyjęto, że rytuksymab będzie stosowany w tożsamy sposób, tj. w ramach hospitalizacji jednego dnia.

W związku z powyższym przyjęto, iż leki będą stosowane wyłącznie w ramach hospitalizacji.

Tabela 25. Koszt podania i monitorowania terapii w programie lekowym B.150 (opracowanie Agencji na podstawie Zarządzenia 9/2025/DGL)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena pkt.	Koszt świadczenia
Koszt kwalifikacji			
5.08.07.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00	598,26 zł
Koszt podania terapii			
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	861,49 zł
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu		
Koszt monitorowania terapii			
5.08.08.0000227	Diagnostyka w programie leczenia chorych z toczeniem rumieniowatym układowym – 1 rok terapii	2 030,00	3 593,10 zł
5.08.08.0000228	Diagnostyka w programie leczenia chorych z toczeniem rumieniowatym układowym – 2 i kolejny rok terapii	566,00	1 001,82 zł

Koszt świadczeń szpitalnych (w ramach których sprawozdawane jest podanie RTX, zgodnie z informacją eksperta) określono na podstawie wycen grup JGP H96 (Zarządzenie 37/2024/DSOZ z późn. zm.).

Diagnostykę, monitorowanie i podawanie leków poza programem lekowym określono na podstawie zarządzenia 123/2024/DSOZ (t.j. 46/2025/DSOZ). Przyjęto, że recepta na leki refundowane wydawana jest podczas wizyty monitorującej skuteczność terapii, określonej świadczeniem W12.

Tabela 26. Koszt podania i monitorowania terapii poza programem (opracowanie Agencji)

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena pkt.	Koszt świadczenia
Koszt wydania leków i oceny skuteczności			
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	137,25 zł
Świadczenia szpitalne - JGP			
5.51.01.0008101	Układowe choroby tkanki łącznej	2 717,00	4 999,28 zł
5.51.01.0008102	Układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni	5 326,00	9 799,84 zł

Efekty kliniczne terapii

Dla porównania w populacji zbieżnej z anifrolumabem przyjęto następujące założenia dot. efektów klinicznych, określone na podstawie publikacji Merrill 2011 oraz analizy dla leku Saphnelo⁹:

- Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie RTX vs PLC określono jako OR=1,56 (95%CI:
- przyjęto brak różnic (OR=1,00) między RTX a placebo w przypadku występowania zaostrzeń o stopniu umiarkowanym lub poważnym

⁹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7880-112-2022-zlc> [dostęp: 18.07.2025 r.]

- dla zdarzeń ciężkich (rozumianych jako zaostrzenie do stopnia A) przyjęto współczynnik $OR=0,77$ (95%CI 0,44-1,36) – w publikacji parametr opisano jako bliska istotności statystycznej różnica hazardu względnego ($HR=0,61$ [95%CI:0,37-1,01]) jako ryzyko zdarzenia w danym okresie odcięcia danych
- ryzyko przerwania terapii określono konserwatywnie jako tożsame z anifrolumabem na podstawie metaanalizy danych z badania TULIP-1 i TULIP-2 (odnaleziono zróżnicowane informacji o różnych częstościach przerywania terapii w horyzoncie 52-tygodniowym [Rovin 2012 – 10%, Terrier 2010 – 8,9%, Merrill 2011 – 29%];
- ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (RTX vs PLC) – półpaśca (1,2% vs 3,4%), poważnej infekcji górnych dróg oddechowych (3,0% vs 4,5%), poważnej nadwrażliwości na infuzję (9,5% vs 17%).
- pozostałe parametry przyjęto jako tożsame z założeniami analiz dla Saphnelo.

Dla analizy w populacji niezbieżnej, tj. w przypadku CCA, celem oszacowania współczynników kosztów-użyteczności (CUR) przyjęto wartości za publikacją Touma 2024, w której przeanalizowano różnice (po dopasowaniu o różnice w charakterystyce chorych) obserwowane dla chorych z niską i wysoką aktywnością choroby określone z zastosowaniem skali EQ-5D-3L w populacji zbliżonej do polskiej. W przypadku chorych z niską aktywnością $EQ-5D-3L=0,88$, dla chorych z aktywnością wysoką $=0,79$.

10.1.2. Wyniki farmakoekonomiczne

Wyniki dla porównania w populacji zgodnej ze wskazaniem dla anifrolumabu

Zgodnie z przeprowadzonym modelowaniem otrzymano wyniki zestawione w tabeli poniżej.

Tabela 27. Zestawienie wyników farmakoekonomicznych - populacja zbieżna z anifrolumabem, wyniki zdyskontowane (oszacowania Agencji)

Wyszczególnienie	BSC	Rytuksymab	Anifrolumab
Wyniki zdrowotne			
Lata życia (LY)	12,156	12,680	██████
ΔLY	ref.	0,524	██████
QALY	9,141	9,653	██████
$\Delta QALY$	ref.	0,512	██████
Zestawienie kosztów [w PLN]			
Koszt leków	0	31 666	██████
Koszt BSC	6 453	6 713	6 745
Koszt podania leków	0	9 363	28 004
Koszt monitorowania leczenia	0	6 706	7 013
Koszt leczenia powikłań	22 414	22 964	22 995
Pozostałe koszty	11 730	8 408	10 837
Koszty całkowite	40 597	85 820	██████
Współczynniki efektywności kosztów			
CER (PLN/LY)	3 340	6 768	██████
ICER (vs BSC)		86 375 PLN/LYg	██████ PLN/LYg
CUR (PLN/QALY)	4 441	8 891	██████
ICUR (vs BSC)		88 286 PLN/QALYg	██████ PLN/QALYg

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami stosowanie rytuksymabu w skojarzeniu z BSC w miejsce BSC w populacji zbieżnej z refundowanym anifrolumabem jest efektywne kosztowo.

Wyniki w populacji rozbieżnej z anifrolumabem

Dla populacji niezbieżnej określono następujące oszacowania:

Tabela 28. Zestawienie wyników farmakoekonomicznych - populacja niezbieżna z anifrolumabem, horyzont roczny (oszacowania Agencji)

Wyszczególnienie	BSC	Rytuksymab	Różnice
Wyniki zdrowotne			
QALY	0,833	0,844	ND
Koszty			
Koszt terapii	0	10 778,13 zł	+ 10 778,13 zł

Koszt BSC	905,76 zł	905,76 zł	- zł
Koszt podania leków	- zł	3 445,98 zł	+ 3 445,98 zł
Koszt monitorowania leczenia	823,5	4 191,36 zł	+ 3 367,86 zł
Koszt leczenia zaostreń	1 911,14 zł	1 471,62 zł	- 439,52 zł
Koszty całkowite	3 640,40 zł	20 792,85 zł	+ 17 152,45 zł
CUR (PLN/QALY)	4 372	24 631	ND

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami stwierdzono wzrost kosztu w grupie terapii, podania i monitorowania leczenia z zastosowaniem rytuksymabu oraz spadek kosztu leczenia zaostreń. Średnioroczny koszt stosowania rytuksymabu będzie wyższy o ok. 17 tys. zł w porównaniu z aktualnie stosowanym postępowaniem.

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Ze względu na aktualny stan refundacyjny analizowanej technologii (brak refundacji w ocenianym wskazaniu) oszacowano wpływ pozytywnej decyzji o refundacji off-label na wydatki z budżetu płatnika z perspektywy NFZ.

Założenia

- Do oszacowania populacji docelowej uwzględniono kody grupy ICD-10 M32, należy jednak wskazać, iż część chorych ze specyficznymi, wielopostaciowymi chorobami tkanki łącznej mogą mieć także rozliczane świadczenia z grupy M35.9, tj. *układowe choroby tkanki łącznej, nieokreślone* (Stajszczyk 2023)
- W analizie ekstrapolowano dane historyczne z użyciem generycznych funkcji MS Excel - potrójnego wykładniczego (ETS, ang. *Exponential Triple Smoothing*). Jako punkt rozpoczęcia prognozy, przyjęto rok 2025 (korzystając z danych za lata 2014-2024). Dane estymowano do roku 2028. Na wykresach przedstawiono także 99-procentowy przedział prognozy (99%PP).
- Oszacowania przedstawiono w horyzoncie 2-letnim (2026-2027).
- W analizie uwzględniono koszty leków stosowanych w programie lekowym (anifrolumab i rytuksymab), tj. nie uwzględniono leków, które stanowią leczenie standardowe, tj. leki przeciwmalaryczne, glikokortykoidy (ze zmniejszeniem dawki do ≤ 5 mg/dzień), opcjonalne leczenie immunosupresyjne mykofenolanem mofetylu, azatiopryną, cyklofosfamidem, inhibitorem kalcyneuryny, które u części chorych powinny być kontynuowane do czasu wystąpienia przeciwwskazań.
- W analizie uwzględniono dodatkowo koszty kwalifikacji, podania oraz monitorowania leczenia w ramach programu lekowego.

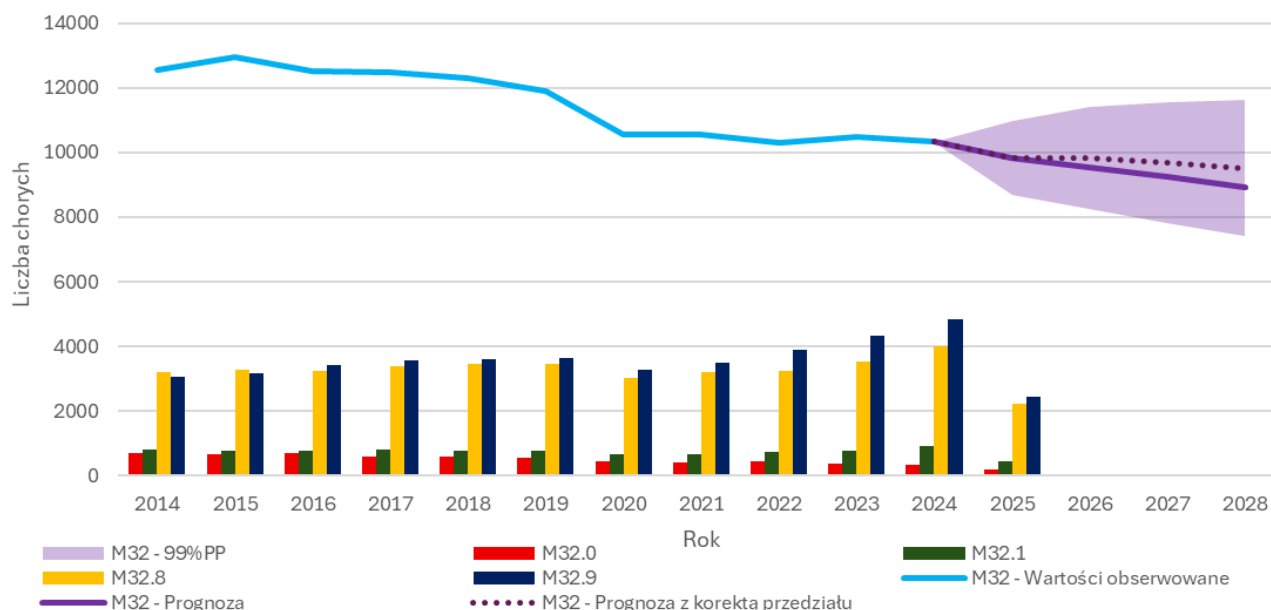
Populacja

Dane z Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ

W poniższych tabelach przedstawiono kluczowe dla oszacowań dane epidemiologiczne i refundacyjne pozyskane w ramach postępowania analitycznego.

Tabela 29. Liczba chorych z rozpoznaniem M32 – dane 01.2014-06.2025 (ZMA CeZ)

Rok	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	06.2025
Liczba pacjentów, n	12 552	12 957	12 516	12 482	12 312	11 884	10 567	10 546	10 311	10 465	10 330	5 270
Dynamika, r/r	nd.	+3,23%	-3,40%	-0,27%	-1,36%	-3,48%	-11,08%	-0,20%	-2,23%	+1,49%	-1,29%	nd



Rysunek 6. Liczba chorych z rozpoznaniem M32 oraz dynamika rozpoznania szczegółowych (opracowanie Agencji na podstawie ZMA CeZ)

Zgodnie z przedstawionymi wyżej informacjami liczba chorych z rozpoznaniem ogólnym M32 wykazuje stabilny lub malejący trend. Stwierdzono natomiast wzrost liczby rozpoznania szczegółowych, głównie M32.8 *Inne postacie tocznia rumieniowatego układowego* oraz M32.9 *Toczeń rumieniowaty układowy, nieokreślony*. Liczba chorych z rozpoznaniem TRU polekowego (M32.0) jest malejąca, natomiast liczba chorych z zajęciem narządów lub układów (M32.1) jest stabilna.

Ocena wizualna prognozy - na przedstawionym wykresie widoczny jest spadek rozpoznawalności w okresie pandemii COVID-19 (2020-2022)¹⁰, nie stwierdzono natomiast istotnego wzrostu rozpoznania po wskazanym okresie. Trend spadkowy liczby rozpoznania obserwowany w latach 2015-2019, związany ze zmniejszeniem się częstości występowania zdarzeń polekowych oraz zajęciem narządów lub układów w kolejnych latach, ze względu na niski udział w rozpoznaniach ogółem, prawdopodobnie nie będzie obserwowany. W związku z tym górny przedział prognozy korygowano dodatkowo o 50% różnicy od średniej wartości estymowanej dla roku poprzedniego w celu uwzględnienia niepewności związanej z wyższą liczbą rozpoznania M32.8 i M32.9. Korekta pozwala na poprawę wizualnej zgodności obserwowanego prawdopodobieństwa rozpowszechnienia z obserwowaną dynamiką rozpoznania o najwyższej częstotliwości raportowania.

Przeanalizowano dodatkowo dane dot. realizacji świadczeń szpitalnych raportowanych u chorych z rozpoznaniem M32. Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z raportowanym JGP H96 (na przestrzeni lat z różnymi podkodami). Należy podkreślić, iż hospitalizacje pacjentów z rozpoznaniem M32 nie muszą być związane z leczeniem tocznia rumieniowatego układowego, a np. związane ze współistniejącymi chorobami tkanki łącznej.

Tabela 30. Zestawienie świadczeń JGP rodziny H96 udzielanych pacjentom z rozpoznaniem M32 (opracowanie Agencji na podstawie ZMA CeZ)

Wyszczególnienie	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	06.2025
H96C układowe choroby tkanki łącznej	1 779	2 063	1 163	-	-	-	-	-	-	1 664	1 858	706
H96CE układowe choroby tkanki łącznej > 65 r.ż.	-	-	135	241	219	237	126	136	185	-	-	-
H96CF układowe choroby tkanki łącznej < 66 r.ż.	-	-	1 020	1 943	1 878	1 635	1 032	1 045	1 093	-	-	-
H96D układowe choroby tkanki łącznej > 3 dni	1 142	857	919	907	933	1 011	783	968	1 057	1 212	1 321	381

Program lekowy B.150

W poniższej tabeli podsumowano dotychczasową realizację programu lekowego B.150.

¹⁰ https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1 [dostęp: 18.07.2025 r.]

Tabela 31. Zestawienie danych dot. populacji chorych aktywnie leczonych w programie lekowym B.150 (dane ZMA CeZ, aktualne na 06.2025 r.)

Rok	2024	06.2025
ANIFROLUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	172	214
Diagnostyka w programie leczenia chorych z toczeniem rumieniowatym układowym - 1 rok terapii	141	155
Diagnostyka w programie leczenia chorych z toczeniem rumieniowatym układowym – 2 i kolejny rok terapii	10	20
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	164	204
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	38	19
Przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	-	3
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	12	9

Określenie i prognoza populacji docelowejInformacje od ekspertów klinicznych

Zgodnie z informacjami KK w dz. reumatologii (prof. Brygida Kwiatkowska) aktualna liczba chorych kwalifikujących się do programu lekowego wynosi ok. 900 chorych, liczba nowych rozpoznanych spełniających kryteria - 4,59-6,89/100 tys. osób, a technologia po objęciu refundacją byłaby stosowana u ok. 8-10% chorych. Wskazano również, że ok. 5-10% chorych ma przeciwwskazania do stosowania anifrolumabu a ok. 5% do rytuksymabu.

Dodatkowo w opinii wskazano, że odsetek chorych stosujących anifrolumab aktualnie i po objęciu refundacją ocenianej technologii nie zmieni się i będzie wynosił ok. 30%, tj. rytuksymab nie będzie przejmował udziałów w rynku od anifrolumabu. Wskazano również, iż rytuksymab stosowany jest w ramach RDTL/JGP u ok. 10% chorych a po objęciu refundacją będzie stosowany u ok. 20% chorych.

Prognoza populacji docelowej

Na podstawie danych przytoczonych we wcześniejszej części raportu oraz opinii eksperta przeprowadzono oszacowania populacji docelowej leczonej w programie lekowym.

Populację początkową oszacowano na 90 chorych (10% chorych aktualnie kwalifikujących się do PL, leczonych z finansowania RDTL/JGP).

W stanie istniejącym przyjęto kontynuację dostępu do rytuksymabu w ramach RDTL/JGP, terapię GSK u 50%, leczenie skojarzone GSK+AZA/MMF u pozostałych 50% chorych.

Dla stanu nowego przyjęto następujące założenia:

- pacjenci stosujący leczenie w ramach RDTL/JGP przejdą z finansowania jednostkowego (za zgodą płatnika/dyrektora podmiotu) na regularne w ramach wykazu leków refundowanych (kat. B) wraz z diagnostyką i monitorowaniem realizowanym w ramach programu lekowego;
- Dla wariantu minimalnego i maksymalnego wykorzystano dynamikę wartości granicznych prognozy.
- Przyjęto brak dyskontynuacji terapii (założenie silnie konserwatywne).
- Przyjęto, że 10% noworozpoznanych ma przeciwwskazania do RTX i będzie kontynuować terapię GSK lub GSK+AZA/MMF.
- Koszt naliczano w ujęciu miesięcznym.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania liczby pacjentów

Tabela 32. Oszacowanie populacji docelowej (obliczenia Agencji)

Wyszczególnienie	Rok 1	Rok 2
Populacja zastana – przechodzący na refundację systemową		
	90	
Populacja nowa		
Wariant podstawowy	86	88
Wariant minimalny	76	77
Wariant maksymalny	100	102

Koszt terapii jednego pacjenta

Poniżej przedstawiono koszt leczenia jednego pacjenta z toczeniem rumieniowatym układowym spełniającym kryteria kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym.

Tabela 33. Zestawienie średniamiesięcznych i rocznych kosztów terapii w rozbiu na substancje czynne uwzględnione w analizie – perspektywa NFZ (opracowanie Agencji)

Wyszczególnienie	GKS	AZA+GKS	MMF+GKS	RTX+GKS	ANI+GKS
Koszt immunosupresji	0,00 PLN	43,70 PLN	185,52 PLN	971,20 PLN	
Koszt GKS	37,00 PLN	9,87 PLN	9,87 PLN	9,87 PLN	9,87 PLN
Koszt kwalifikacji, podania i monitorowania	68,63 PLN	68,63 PLN	68,63 PLN	636,44 PLN	1 210,77 PLN
Koszty łącznie - miesięcznie	105,63 PLN	122,19 PLN	264,02 PLN	1 617,51 PLN	
Koszty łącznie - roczne	1 267,55 PLN	1 466,32 PLN	3 168,20 PLN	19 410,12 PLN	
* uwzględniono koszt monitorowania w programie lekowym wyłącznie pierwszego roku, co stanowi założenie konserwatywne (w latach kolejnych wartości są 3-krotnie niższe)					

Ograniczeniem przeprowadzonej powyżej analizy jest brak uwzględnienia ewentualnych kosztów powikłań/zdarzeń niepożądanych stosowania poszczególnych terapii, w tym długoterminowych. Należy również wskazać, że w grupie immunosupresji z postępowaniem terapii powinien występować dodatkowy efekt polegający na zmniejszeniu zużycia GKS (ang. *steroid-sparing effect*), równocześnie zmniejszenie kosztu technologii, co nie zostało odwzorowane w powyższych oszacowaniach. Efekt ten ma marginalny wpływ na kosztochłonność (w oszacowaniach przyjęto dawkę 5 mg/dziennie, za wyjątkiem ramienia wyłącznie GKS).

Wyniki oszacowań finansowych

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowania kosztów w scenariuszu istniejącym, nowym oraz wyniki inkrementalne wprowadzenia refundacji RTX w analizowanej populacji.

Tabela 34. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – stan istniejący, perspektywa NFZ [w PLN]

Wyszczególnienie	Rok 1	Rok 2
Wariant podstawowy		
Koszt leków, w tym:	131 286,30	212 674,12
• immunosupresja	131 286,30	212 674,12
• RTX	0,00	0,00
KPiM	111 584,25	180 758,25
Koszty łącznie	242 870,55	393 432,37
Wariant minimalny		
Koszt leków, w tym:	124 988,44	194 749,42
• immunosupresja	124 988,44	194 749,42
• RTX	0,00	0,00
KPiM	106 231,50	165 523,50
Koszty łącznie	231 219,94	360 272,92
Wariant maksymalny		
Koszt leków, w tym:	137 584,17	236 896,69
• immunosupresja	137 584,17	236 896,69
• RTX	0,00	0,00
KPiM	116 937,00	201 345,75
Koszty łącznie	254 521,17	438 242,44
KPiM – kwalifikacja, podanie i monitorowanie		

Tabela 35. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – stan nowy, perspektywa NFZ [w PLN]

Wyszczególnienie	Rok 1	Rok 2
Wariant podstawowy		
Koszt leków, w tym:	1 458 940,17	2 363 375,40
• immunosupresja	23 248,84	37 661,40
• RTX	1 435 691,33	2 325 714,00
KPiM	942 531,75	1 526 831,87
Koszty łącznie	2 401 471,91	3 890 207,27

Wariant minimalny		
Koszt leków, w tym:	1 388 954,11	2 164 184,31
• immunosupresja	22 133,58	34 487,21
• RTX	1 366 820,53	2 129 697,10
KPiM	897 318,05	1 398 146,72
Koszty łącznie	2 286 272,15	3 562 331,03
Wariant maksymalny		
Koszt leków, w tym:	1 528 926,23	2 632 552,55
• immunosupresja	24 364,10	41 950,86
• RTX	1 504 562,13	2 590 601,69
KPiM	987 745,45	1 700 730,71
Koszty łącznie	2 516 671,67	4 333 283,27
KPiM – kwalifikacja, podanie i monitorowanie		

Tabela 36. Wyniki inkrementalne w horyzoncie analizy - perspektywa NFZ [w PLN]

Wyszczególnienie	Rok 1	Rok 2
Wariant podstawowy		
Koszt leków, w tym:	1 327 653,86	2 150 701,28
• immunosupresja	-108 037,46	-175 012,72
• RTX	1 435 691,33	2 325 714,00
KPiM	830 947,50	1 346 073,62
Koszty łącznie	2 158 601,36	3 496 774,90
Wariant minimalny		
Koszt leków, w tym:	1 263 965,67	1 969 434,88
• immunosupresja	-102 854,86	-160 262,22
• RTX	1 366 820,53	2 129 697,10
KPiM	791 086,55	1 232 623,22
Koszty łącznie	2 055 052,22	3 202 058,10
Wariant maksymalny		
Koszt leków, w tym:	1 391 342,06	2 395 655,86
• immunosupresja	-113 220,07	-194 945,83
• RTX	1 504 562,13	2 590 601,69
KPiM	870 808,45	1 499 384,96
Koszty łącznie	2 262 150,50	3 895 040,83
KPiM – kwalifikacja, podanie i monitorowanie		

Zgodnie z wyżej przedstawionymi oszacowaniami, koszt inkrementalny wynikający ze zgody na refundację RTX u chorych z toczeniem rumieniowatym układowym z perspektywy NFZ wyniesie:

- w roku pierwszym – ok. 2,16 mln. (2,06-2,26 mln) złotych;
- w roku drugim – ok. 3,50 mln. (3,20-3,90 mln) złotych;

co daje łączny skumulowany wzrost wydatków w wysokości 5,66 mln. (5,26-6,16 mln) złotych. Głównym czynnikiem kosztotwórczym jest refundacja RTX (ok. 66% kosztów inkrementalnych), a następnie – wzrost kosztów kwalifikacji, monitorowania i podania leku.

Komentarz analityczny

Przedstawiona analiza wpływu na budżet została opracowana na podstawie danych rozliczeniowych NFZ, danych pochodzących z Obwieszczenia Ministra Zdrowia i Zarządzenia Prezesa NFZ, portalu Statystyki, przeglądu literatury oraz przyjętych założeń konserwatywnych.

W związku z powyższym jakość analizy jest uzależniona między innymi: od jakości danych wejściowych (w szczególności danych rozliczeniowych NFZ), przyjętych założeń dotyczących rozpowszechnienia choroby, zaawansowania w momencie włączenia do leczenia, liczebności populacji, czasu leczenia, skuteczności terapeutycznej i bezpieczeństwa, kosztów procedur oraz substancji czynnych. Wymienione przesłanki stanowią

zidentyfikowane ograniczenia analizy, które mają największy wpływ na przedstawione oszacowania. W związku z powyższym interpretację wyników należy przeprowadzać z uwzględnieniem wymienionych czynników.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami, wprowadzenie zmiany stanowiącej przedmiot wniosku spowoduje wzrost kosztów zakupu substancji czynnych ponoszonych przez płatnika (NFZ) w wysokości uzależnionej od populacji, która będzie mogła korzystać z ocenianej technologii. Równocześnie należy spodziewać się wzrostu kosztów związanych z diagnostyką, monitorowaniem oraz podaniem leków, co wynika ze schematu stosowania ocenianej substancji czynnej.

W oszacowaniach inkrementalnych nie uwzględniono zmian w liczbie chorych stosujących anifrolumab (zgodnie z opinią eksperta nie nastąpi przejmowanie rynku w populacji spełniającej kryteria do leczenia anifrolumabem).

10.3. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17.06.2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrowia. poz. 39), aktualnie leki zawierające rytuksymab są refundowane w ramach grupy limitowej 1035.0 w poniższych wskazaniach:

- katalog programów lekowych (B)
 - **B.33:** LECZENIE CHORYCH Z AKTYWNĄ POSTACIĄ REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW (ICD-10: M05, M06, M08) – w części dot. RZS;
 - **B.75:** LECZENIE PACJENTÓW Z UKŁADOWYMI ZAPALENIAMI NACZYŃ (ICD-10: M30.1, M31.3, M31.5, M31.6, M31.7, M31.8) – w części dot. pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, 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 MIASTENII (G.70.0).
- katalog chemioterapii, załącznik C.51:
 - **wskazania zgodnie z kodami ICD-10:** C81.0, C82.0, C82.1, C82.7, C82.9, C83.0, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9, C85.0, C85.1, C85.7, C85.9, C88.0, C88.1, C88.2, C88.3, C88.7, C88.9, C91.0, C91.1, C91.3, C91.4, C91.7, C91.9.

W poniższej tabeli przedstawiono ceny oraz inne warunki refundacji ocenianych technologii lekowych.

Tabela 37. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego oraz wskazania terapeutycznego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB (PLN)	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	07613421032975	959,00	1035,72	1097,86	1097,86	Bezpłatny	0
	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	07613421032982	2397,50	2589,30	2744,66	2744,65		0
	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05415062360507	441,00	476,28	504,86	504,86		0
	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05415062360521	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28		0
	Truxima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909991364908	882,00	952,56	1009,71	1009,71		0
	Truxima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909991336349	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28		0

Skróty: CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

11. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Merrill 2011	Merrill J, Buyon J, Furie R, Latinis K, Gordon C, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). <i>Lupus</i> . 2011;20(7):709-16
Merill 2010	Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2010 Jan;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233.
Rovin 2012	Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. <i>Arthritis & Rheumatism</i> . 2012;64(4):1215-26
Terrier 2010	Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and Efficacy of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus. Results From 136 Patients From the French AutoImmunity and Rituximab Registry. <i>ARTHRITIS & RHEUMATISM</i> 2010, 62(8): 2458–2466. DOI 10.1002/art.27541

Wytyczne kliniczne

ACR 2025	2025 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Guideline Summary. https://rheumatology.org/lupus-guideline (dostęp: 28.07.2025)
EULAR 2023	Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. <i>Ann Rheum Dis</i> 2024; 83 :15–29.

Pozostałe publikacje

ChPL Riximyo	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/riximyo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 05.08.2025]
Interna	Marzena Olesińska, Jacek Musiał, Zbigniew Hruby, Jan Sznajd, Grzegorz Goncerz. Toczeń rumieniowaty układowy. Interna – mały podręcznik. Aktualizacja 15 lipca 2024. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.3 . (dostęp: 29.07.2025)
Majdan 2016	Majdan M. Toczeń Rumieniowaty układowy. <i>Reumatologia/Rheumatology Supplements</i> . 2016;26-35 https://doi.org/10.5114/reum.2016.59996 [dostęp: 18.07.2025 r.]
Raport PTR	Marcin Stąjszczyk, Maria Majdan, Brygida Kwiatkowska, Bogdan Batko, Włodzimierz Samborski. Toczeń rumieniowaty układowy w Polsce. Medyczne i społeczne aspekty choroby oraz strategia leczenia. RAPORT Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. Warszawa 2023. https://reumatologia.ptr.net.pl/files/raport-toczen-rumieniowaty-ukladowy-w-polsce-2023.pdf
Stąjszczyk 2023	Stąjszczyk M, Majdan M, Kwiatkowska B, Batko B, Samborski W. Toczeń rumieniowaty układowy w Polsce. Medyczne i społeczne aspekty choroby oraz strategia leczenia. Polskie Towarzystwo Reumatologiczne. Warszawa 2023
Touma 2024	Touma Z, Costenbader KH, Hoskin B, Atkinson C, Bell D, et al. Patient-reported outcomes and healthcare resource utilization in systemic lupus erythematosus: impact of disease activity. <i>BMC Rheumatology</i> . 2024;8:22

12. Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania

Tabela 38. Strategia wyszukiwania badań w bazie Pubmed, data wyszukiwania: 18.07.2025

#	Kwerenda	Liczba publikacji
1	rituximab or RTX or MabThera[tiab]	37 489
2	"Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR "Pragmatic Clinical Trial"[pt] OR "Equivalence Trial"[pt] OR "Clinical Trial, Phase III"[pt] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[mh] OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[mh] OR "Random Allocation"[mh] OR "Double-Blind Method"[mh] OR "Single-Blind Method"[mh] OR Placebos[Mesh:NoExp] OR "Control Groups"[mh] OR (random*[tiab] OR sham[tiab] OR placebo*[tiab]) OR ((singl*[tiab] OR doubl*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR dumm*[tiab] OR mask*[tiab])) OR ((tripl*[tiab] OR trebl*[tiab]) AND (blind*[tiab] OR dumm*[tiab] OR mask*[tiab])) OR (control*[tiab] AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab] OR group*[tiab])) OR (Nonrandom*[tiab] OR "non random*[tiab] OR "non-random*[tiab] OR "quasi-random*[tiab] OR quasirandom*[tiab]) OR allocated[tiab] OR ("open label"[tiab] OR "open-label"[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR ((equivalence[tiab] OR superiority[tiab] OR "non-inferiority"[tiab] OR noninferiority[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR ("pragmatic study"[tiab] OR "pragmatic studies"[tiab]) OR ((pragmatic[tiab] OR practical[tiab]) AND trial*[tiab]) OR ((quasixperimental[tiab] OR "quasi-experimental"[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR trial*[tiab])) OR (phase[tj] AND (III[tj] OR 3[tj]) AND (study[tj] OR studies[tj] OR trial*[tj])) OR (phase[ot] AND (III[ot] OR 3[ot]) AND (study[ot] OR studies[ot] OR trial*[ot]))	4 911 217
3	"systematic"[filter] OR "meta-analysis"[pt] OR "meta-analysis as topic"[mh] OR "meta analy*[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR "met analy*[tw] OR "integrative research"[tiab] OR "integrative review*[tiab] OR "integrative overview*[tiab] OR "research integration*[tiab] OR "research overview*[tiab] OR "collaborative review*[tiab] OR "collaborative overview*[tiab] OR "systematic review"[pt] OR "systematic reviews as topic"[mh] OR "systematic review*[tiab] OR "technology assessment*[tiab] OR "technology overview*[tiab] OR "technology appraisal*[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR "comparative efficacy"[tiab] OR "comparative effectiveness"[tiab] OR "outcomes research"[tiab] OR "indirect comparison*[tiab] OR "Bayesian comparison"[tiab] OR ("indirect treatment"[tiab] OR "mixed-treatment"[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR "systematic overview*[tiab] OR "methodological overview*[tiab] OR "methodologic overview*[tiab] OR "methodological review*[tiab] OR "methodologic review*[tiab] OR "quantitative review*[tiab] OR "quantitative overview*[tiab] OR "quantitative syntheses*[tiab] OR "pooled analy*[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR "hand search*[tiab] OR "meta-regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR "data syntheses*[tiab] OR "data extraction"[tiab] OR "data abstraction*[tiab] OR "mantel haenszel"[tiab] OR peto[tiab] OR "der-simonian"[tiab] OR dersimonian[tiab] OR "fixed effect*[tiab] OR "multiple treatment comparison"[tiab] OR "mixed treatment meta-analys*[tiab] OR "umbrella review*[tiab] OR ("multiple paramet*[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab]) OR ("multi-paramet*[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab]) OR ((multiparameter*[tiab] AND ("evidence synthesis"[tiab]) OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]	805 861
4	#2 or #3	5 368 877
5	#1 and #4	7 222
6	Lupus Erythematosus, Systemic[mesh]	71 260
7	Systemic Lupus Erythematosus[tiab]	65 504
8	#6 or #7	89 713
9	#5 and #8	381

Tabela 39. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase (via Ovid), data wyszukiwania: 18.07.2025

#	Kwerenda	Liczba publikacji
1	(Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Equivalence Trial or Clinical Trial, Phase III).pt.	739760
2	Randomized Controlled Trial/	1734098
3	exp Randomized Controlled Trials as Topic/	487651
4	Randomized Controlled Trial (topic)/	297369
5	Controlled Clinical Trial/	555621
6	exp Controlled Clinical Trials as Topic/	503095
7	Controlled Clinical Trial (topic)/	13732
8	Randomization/	209828
9	Random Allocation/	209828
10	Double-Blind Method/	491810
11	Double Blind Procedure/	306528
12	Double-Blind Studies/	491810

13	Single-Blind Method/	116855
14	Single Blind Procedure/	81535
15	Single-Blind Studies/	116855
16	Placebos/	537508
17	Placebo/	501379
18	Control Groups/	111659
19	Control Group/	111659
20	(random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf.	5187400
21	((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.	779617
22	((trip* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.	5714
23	(control* adj3 (study or studies or trial* or group*)).ti,ab,kf.	3495587
24	(Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf.	152483
25	allocated.ti,ab,hw.	232198
26	((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	200360
27	((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	42486
28	(pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf.	1987
29	((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf.	22360
30	((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.	42011
31	(phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,hw,kf.	218048
32	or/1-31	7461838
33	(systematic review or meta-analysis).pt.	389473
34	meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/	1212194
35	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti	947508
36	((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf.	43883
37	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*).ti,ab,kf.	114494
38	(data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf.	117368
39	(handsearch* or hand search*).ti,ab,kf.	26906
40	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf.	98212
41	(met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf.	39196
42	(meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf.	42163
43	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hf.	1507400
44	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.	1009659
45	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.	55858
46	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf.	55610
47	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf.	31093
48	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf.	14109
49	(meta-analysis or systematic review).mf.	0
50	(multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf.	826
51	(mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*).ti,ab,kf.	453
52	umbrella review*.ti,ab,kf.	6068
53	(multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	53
54	(multiparamet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	41
55	(multi-paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	44
56	or/33-55,ab,kf.	2081700
57	32 or 56,ab,kf.	8762693
58	(Rituximab or RTX).mp. or Mabthera.ti,ab,kf.	179191
59	57 and 58	33085
60	exp systemic lupus erythematosus/	212055
61	systemic lupus erythematosus.ti,ab,kf.	162059
62	60 or 61	239139
63	59 and 62	2457
64	limit 63 to (article-in-process status or embase status or in-process status)	2090
65	limit 64 to full text	1587
66	limit 65 to "remove medline records"	486

Tabela 40. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane Library, data wyszukiwania: 18.07.2025

#	Kwerenda	Liczba publikacji
#1	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees	1663
#2	systemic lupus erythematosus:ti,ab,kw	3333
#3	#1 or #2	3572
#4	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees	34
#5	randomized controlled trial:ti,ab,kw	982027
#6	#4 or #5	982027
#7	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	2064
#8	rituximab or RTX or MabThera:ti,ab,kw	6915
#9	#7 or #8	6915
#10	#3 and #6 and #9	82
#11	#10 in Cochrane Reviews	2

Załącznik 2. Diagram selekcji badań PRISMA

