



IGNORANTIA NOCET

MabThera<sup>®</sup> (rytuksymab)  
w indukcji remisji u dorosłych chorych  
z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA)  
lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA)

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO I ANALIZA KLINICZNA  
Wersja 1.0

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Roche Sp. z o. o.

Warszawa, 22 grudnia 2014 r.



**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Adeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m st. Warszawy,  
X Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS 0000331173  
N P 521-352-90-98  
REGON 141874221

Kapitał zakładowy  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
<p>██████████ (adres do korespondencji: ██████████)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kontrola jakości;</li> <li>⊗ kontrola merytoryczna;</li> </ul>
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ koncepcja analizy i koordynacja prac nad raportem;</li> <li>⊗ wybór komparatorów do analizy klinicznej i analiza systemu refundacji;</li> <li>⊗ tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ kontrola obliczeń i opracowanie wniosków w tym wniosków końcowych;</li> <li>⊗ opis ograniczeń i dyskusji;</li> </ul>
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ opracowanie wytycznych i rekomendacji;</li> <li>⊗ tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy i ich charakterystyka;</li> <li>⊗ opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ opis ograniczeń;</li> </ul>
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ opracowanie wytycznych i rekomendacji;</li> <li>⊗ przeszukiwanie baz;</li> <li>⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ opracowywanie wyników;</li> </ul>
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ przeszukiwanie baz;</li> <li>⊗ ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ opracowywanie wyników;</li> <li>⊗ specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności;</li> </ul>
<p>██████████</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ charakterystyka badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ opracowanie rekomendacji;</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez ██████████ i ██████████.

### Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>8</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Problem zdrowotny – GPA lub MPA.....</b>	<b>17</b>
3.1. Populacja docelowa .....	17
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	17
3.3. Epidemiologia .....	19
3.4. Etiologia .....	20
3.5. Patomechanizm .....	21
3.6. Objawy .....	21
3.7. Rozpoznanie .....	23
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze .....	24
3.9. Leczenie .....	25
3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zapalenia naczyń .....	25
3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące stosowania leków w terapii chorych z GPA lub MPA .....	37
3.9.3. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii chorych z GPA lub MPA.....	40
3.9.4. Polskie zalecenia kliniczne dotyczące leczenia zapalenia naczyń.....	42

---

---

3.9.5. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii chorych z GPA lub MPA .....	44
<b>4. Interwencja – RTX+GKS.....</b>	<b>49</b>
4.1. Działanie leku.....	50
4.2. Zarejestrowane wskazania .....	50
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania .....	51
<b>5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....</b>	<b>52</b>
<b>6. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....</b>	<b>55</b>
6.1. Komparatory – CYC p.o./i.v.+GKS .....	56
6.1.1. Działanie leku.....	56
6.1.2. Zarejestrowane wskazania.....	57
6.1.3. Dawkowanie i sposób podawania.....	57
<b>7. Analiza systemu refundacji .....</b>	<b>58</b>
<b>8. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>61</b>
8.1. Źródła danych .....	61
8.2. Selekcja odnalezionych badań.....	62
8.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne .....	62
8.3.1. Strategia wyszukiwania .....	62
8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	63
8.3.3. Badania włączone .....	65
8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	67

---

---

8.4.1. Strategia wyszukiwania .....	67
8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	68
8.4.3. Badania włączone .....	71
8.5. III etap przeglądu .....	74
8.5.1. Strategia wyszukiwania .....	74
8.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	75
8.5.3. Badania włączone .....	76
8.6. Ocena jakości badań.....	78
8.7. Analiza statystyczna.....	78
8.8. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych.....	80
8.9. Włączone badania pierwotne .....	82
8.9.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	82
8.9.2. Punkty końcowe .....	83
8.10. Ocena skuteczności RTX+GKS względem CYC+GKS.....	91
8.10.1. Całkowita remisja choroby .....	93
8.10.2. Nawrót choroby .....	95
8.10.3. Zaostrzenie objawów choroby .....	96
8.11. Ocena skuteczności RTX+GKS (badanie jednoramienne) .....	98
8.11.1. Jakość życia.....	98
8.12. Podsumowanie oceny skuteczności .....	100

---

---

8.13. Ocena bezpieczeństwa RTX+GKS względem CYC+GKS.....	102
8.13.1. Zgony.....	102
8.14. Ocena bezpieczeństwa RTX+GKS (badania jednoramienne) .....	104
8.14.1. Działania niepożądane .....	104
8.14.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	105
8.14.3. Zdarzenia niepożądane.....	106
8.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	108
8.15.1. Ocena bezpieczeństwa RTX+GKS względem CYC+GKS w szerszej populacji .....	108
8.15.2. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności .....	126
8.16. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa .....	131
<b>9. Ograniczenia.....</b>	<b>134</b>
<b>10. Wnioski końcowe .....</b>	<b>136</b>
<b>11. Dyskusja .....</b>	<b>138</b>
<b>12. Załączniki .....</b>	<b>142</b>
12.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	142
12.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań .....	144
12.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	147
12.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	150
12.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	151
12.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	154

---

---

12.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	166
12.8. Skale oceny jakości badań.....	174
<b>13. Spis tabel .....</b>	<b>178</b>
<b>14. Spis rysunków .....</b>	<b>181</b>
<b>15. Bibliografia.....</b>	<b>182</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
µmol	mikromol
AAV	ang. <i>ANCA associated vasculitis</i> – zapalenie naczyń związane z ANCA
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ANCA	ang. <i>antineutrophil cytoplasmic antibodies</i> – przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
art.	artykuł
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AZA	azatiopryna
BHPR	ang. <i>British Health Professionals in Rheumatology</i> – Komitet Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego
b/d	Brak danych
BSR	ang. <i>The British Society for Rheumatology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
BVAS	ang. <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i> – kwestionariusz, podstawowe narzędzie do oceny aktywności zapalenia naczyń, skala zwana jest także BVAS/WG (ang. <i>the Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegeners' Granulomatosis</i> )
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CD	ang. <i>cluster of differentiation</i> – antygen różnicowania komórkowego
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHOP	chemioterapia wg schematu (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – kryteria oceny stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych
CYC	cyklofosfamid
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
eGFR	ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> , szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FVSG	ang. <i>French Vasculitis Study Group</i> – francuska grupa ekspertów zajmująca się badaniem zapaleń naczyń



Skrót	Rozwinięcie
g	gram
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GKS	glikokortykosteroidy
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GPA	ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i> – ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (Wegenera)
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IgG1	Immunoglobulina G1
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	ang. <i>intravenously</i> – dożylnie
JCS	ang. <i>The Japanese Circulation Society</i> – japońskie towarzystwo wydające wytyczne dotyczące leczenia chorób układu krążenia
kg	kilogram
kw	ang. <i>key word</i> – słowa kluczowe
l	litr
lit.	litera
m	metr
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mg	miligram
ml	mililitr
mIn	milion
MMF	mykofenolan mofetylu
MPA	ang. <i>microscopic polyangiitis</i> – mikroskopowe zapalenie naczyń
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie lub liczba zdarzeń
N	liczba chorych w grupie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS-NUH	ang. <i>National Health Service – Nottingham University Hospitals NHS Trust</i> – Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii – Szpitale Uniwersyteckie w Nottingham
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

Skrót	Rozwinięcie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
pkt	punkt
PLN	polski nowy złoty
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PPDI	ang. <i>Pharmaceutical Product Development Inc.</i> – organizacja prowadząca badania naukowe na zlecenie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RTX	rytuksymab
ScHARR	ang. <i>School of Health and Related Research</i> – jednostka Uniwersytetu w Sheffield zajmująca się prowadzeniem badań, nauczaniem i doradztwem w zakresie zdrowia
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SF-36	ang. Short-Form-36 – kwestionariusz służący do oceniania jakości życia w skróconej wersji
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
szt.	sztuka
tabl.	tabletki
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF $\alpha$	ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i> – czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów
tydz.	tydzień
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla leku MabThera® (rytuksymab, RTX) stosowanego w indukcji remisji ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA, ang. *granulomatosis with polyangiitis*) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA, ang. *microscopic polyangiitis*) wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

### METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia GPA i MPA na podstawie zagranicznych wytycznych, polskich zaleceń klinicznych oraz zagranicznych i polskich rekomendacji dotyczących stosowania lub finansowania terapii chorych z GPA lub MPA. Następnie dokonano wyboru potencjalnych komparatorów dla rytuksymabu oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYBÓR KOMPparatorÓW I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Na podstawie odnalezionych zagranicznych wytycznych, polskich zaleceń klinicznych oraz zagranicznych i polskich rekomendacji dla leków stosowanych w terapii GPA lub MPA wskazano, iż komparatorami dla leku MabThera® w zdefiniowanej populacji docelowej są

---

cyklofosfamid p.o.<sup>1</sup> lub i.v.<sup>2</sup> w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (GKS), który jest standardową terapią indukującą remisję choroby w GPA lub MPA. Cyklofosfamid (CYC) w obydwu drogach podania jak i GKS są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce. W związku z powyższym wskazanie takiej alternatywy dla rytuksymabu jest zgodne z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. (artykuł) 25 pkt (punkt) 14 lit. (litera) c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dziennik Ustaw Numer 122, pozycja 696).

W wyniku I etapu wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy, dotyczące zastosowania różnych terapii, m.in. rytuksymabu u chorych z chorobami autoimmunologicznymi lub z zapaleniem naczyń związanym z ANCA (ang. *antineutrophil cytoplasmic antibodies* – przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów). Przedstawiona populacja chorych jest znacznie szersza w stosunku do populacji docelowej analizowanej w ramach niniejszego opracowania, dlatego zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnych etapów przeglądu, w celu oparciu wnioskowania o pierwotne badania kliniczne. We wspomnianych przeglądach rytuksymab bezpośrednio porównano z cyklofosfamidem, infliksymabem oraz azatiopryną.

W II etapie przeglądu włączono 5 badań pierwotnych, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo RTX+GKS względem CYC p.o.+GKS (badanie randomizowane *RAVE*) lub oceniano jakość życia oraz bezpieczeństwo RTX+GKS (badania jednoramienne *Calich 2014*, *Miloslavsky 2014*, *Keogh 2006* oraz *Stasi 2006*).

#### Główna analiza:

- ⊕ skuteczność: randomizowane badanie *RAVE* oraz jednoramienne badanie *Keogh 2006*;
- ⊕ bezpieczeństwo: badanie *RAVE* (wyłącznie częstość zgonów) oraz jednoramienne badania *Calich 2014*, *Miloslavsky 2014*, *Keogh 2006* oraz *Stasi 2006*.

---

<sup>1</sup> łac. *per os* – doustnie

<sup>2</sup> ang. *intravenously* – dożylnie

---

#### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa:

- ⊗ badanie RAVE (zdarzenia niepożądane; danych tych nie przedstawiono w głównej analizie ze względu na to, że dane przedstawiono w populacji ogółem, bez wyszczególnienia chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii);
- ⊗ specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w: *ChPL<sup>3</sup> MabThera®*, *FDA<sup>4</sup> 2013*, *URPLWMIPB<sup>5</sup> 2013a* oraz *URPLWMIPB 2013b*.

W II etapie przeglądu systematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych konfrontujących RTX+GKS względem CYC p.o.+GKS, które uwzględniałyby dane dla jakości życia, a dane dla profilu bezpieczeństwa uznano za niewystarczające. Ponadto, nie odnaleziono badań bezpośrednich umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa RTX+GKS względem CYC i.v.+GKS. W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu, w którym jednak nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

Porównanie RTX+GKS jedynie z CYC p.o.+GKS jest zgodne z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, zgodnie z którym analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

#### **WNIOSKI**

Analiza skuteczności RTX+GKS względem CYC+GKS wykazała znamiennej statystycznie (w opinii analityków w wielu przypadkach także klinicznie) przewagę RTX+GKS nad CYC+GKS dla następujących parametrów istotnych klinicznie: całkowita remisja choroby w ciągu pierwszych 6 i 12 miesięcy (z wyjątkiem wyniku dla podgrupy chorych z zajętejmi nerkami – prawdopodobnie z powodu ponad dwukrotnie niższej liczby chorych, dla których możliwe było przedstawienie tych danych), nawrót o ciężkim nasileniu w podanych okresach oraz niektóre domeny kwestionariusza SF-36<sup>6</sup>, oceniającego jakość życia chorych z GPA lub MPA w czasie 12 miesięcy.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że RTX+GKS wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa, także przy uwzględnieniu ostrzeżeń i środków ostrożności, opisanych

---

<sup>3</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego

<sup>4</sup> ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

<sup>5</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

<sup>6</sup> ang. Short-Form-36 – kwestionariusz służący do oceniania jakości życia w skróconej wersji

---

w publikacjach skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne. W grupie chorych z GPA lub MPA, uwzględnionych w badaniu *RAVE*, terapia ta jest tak samo bezpieczna, jak CYC+GKS. Należy uwzględnić, że wg *EMA*<sup>7</sup> 2013 profil bezpieczeństwa dla chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii jest spójny z profilem dla całej badanej populacji we wspomnianym badaniu. Dodatkowo częstość występowania leukopenii w co najmniej 2. stopniu nasilenia i trombocytopenii była wyższa w grupie nowozdiagnozowanych chorych w porównaniu do chorych po niepowodzeniu poprzedniego leczenia oraz hospitalizacje u chorych wcześniej leczonych występowały tak samo często w grupie badanej i kontrolnej. W związku z tym można podejrzewać, że RTX+GKS wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa do CYC+GKS w populacji chorych wcześniej leczonych z GPA lub MPA.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie RTX+GKS w praktyce klinicznej i należy go uznać za metodę skuteczniejszą od CYC+GKS w terapii chorych z GPA lub MPA, u których stwierdzono nieskuteczność terapii CYC+GKS. Możliwe jest także, iż zasadnym jest stosowanie opiniowanej technologii medycznej u chorych z przeciwwskazaniami do CYC+GKS.

---

<sup>7</sup> ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków

---

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku MabThera<sup>®</sup> (rytuksymab) stosowanego w indukcji remisji ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
  - ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
  - ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
    - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
    - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
    - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
    - metodyki badań;
  - ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.
-

Przeegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - charakterystyki grupy osób badanych;
  - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
  - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
  - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
  - wskazania źródeł finansowania badania;



- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA i FDA.

## 3. Problem zdrowotny – GPA lub MPA

### 3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla rytuksymabu (zgodną z wnioskiem refundacyjnym i projektem programu lekowego załączonego do wniosku), stanowią dorośli chorzy z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (GPA – ang. *granulomatosis with polyangiitis*) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA – ang. *microscopic polyangiitis*), spełniający następujące kryteria:

- ⊕ postać choroby uogólniona lub ciężka, czyli przebiegająca z zagrożeniem funkcji zajętych narządów (tj. nerek, układu nerwowego, płuc, serca, przewodu pokarmowego) lub z zagrożeniem życia;
- ⊕ wysoka aktywność choroby;
- ⊕ nieskuteczność lub udokumentowane przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję.

### 3.2. Definicja i klasyfikacja

Układowe zapalenia naczyń dzieli się na pierwotne (o nieznanym przyczynie) i wtórne (związane z innymi chorobami albo wywołane przez leki). Pierwotne układowe zapalenia naczyń mogą zajmować głównie duże naczynia, naczynia średniego kalibru lub małe naczynia, natomiast wtórne zajmują głównie małe naczynia [45].

Pierwotne układowe zapalenia naczyń, które zajmują głównie małe naczynia dzieli się na związane z ANCA (ang. *antineutrophil cytoplasmic antibodies*) oraz pozostałe. Do grupy zapaleń związanych z ANCA należą GPA i MPA (obok zespołu Churga i Strauss oraz zapalenia naczyń ograniczonego do nerek) [45].

GPA to martwicze zapalenie małych, ale także średnich naczyń krwionośnych górnych i dolnych dróg oddechowych, jak również nerek, które charakteryzuje się powstawaniem ziarniaków oraz obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA) typu cytoplazmatycznego [45].

MPA dotyczy tylko małych naczyń (tętniczek, włosniczek, żyłek), przebiega z ich martwicą, bez albo z nielicznymi złogami kompleksów immunologicznych, często z martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek oraz zapaleniem naczyń włosowatych płucnych, często także z obecnością przeciwciał ANCA typu okołojądrowego [45].

### Postacie GPA/MPA

Wyróżnia się 5 kategorii GPA/MPA, zależnych od aktywności i rozległości choroby:

- ⊕ postać zlokalizowana – obejmuje 1 narząd (często górne drogi oddechowe), bez objawów ogólnych, brak lub obecne przeciwciała ANCA;
- ⊕ wczesna postać systemowa – bez zagrożenia niewydolnością narządową, może być zajęty każdy narząd z wyjątkiem nerek, obecne objawy ogólne, brak lub obecne przeciwciała ANCA;
- ⊕ postać uogólniona – objawy zagrożenia życia lub zajęcie nerek ze stężeniem kreatyniny < 500  $\mu\text{mol/l}$ , obecne objawy ogólne, obecność przeciwciał ANCA;
- ⊕ postać ciężka z niewydolnością narządową, często z niewydolnością nerek ze stężeniem kreatyniny < 500  $\mu\text{mol/l}$ , obecne objawy ogólne, obecność przeciwciał ANCA;
- ⊕ postać niereagująca na leczenie – postępujące objawy ogólne pomimo leczenia, obecne objawy ogólne, brak lub obecne przeciwciała ANCA [51].

### Aktywność i ciężkość choroby

Obecnie podstawowym narzędziem do oceny aktywności zapalenia naczyń jest kwestionariusz BVAS (ang. *Birmingham Vasculitis Activity Score*) [22]. Składa się z ponad 50 zmiennych pogrupowanych w 9 modułów, dotyczących poszczególnych narządów i układów. Suma poszczególnych zmiennych tworzy wynik końcowy [24]. Kwestionariusz BVAS pozwala na:

- ⊕ ilościową ocenę aktywności choroby – suma „większych objawów” mnożona jest przez 3 i dodaje się do niej sumę „mniejszych objawów”. Wynik 0 oznacza całkowitą remisję, a im wyższy wynik, tym większa aktywność choroby [35]. Autorzy badania

*Keogh 2006* wskazują, że wynik w kwestionariuszu BVAS równy co najmniej 3 świadczy o wysokiej aktywności choroby [75];

- ⊕ określenie statusu choroby:
  - postać ciężka/zaostrenie (pojawienie się nowego lub pogorszenie co najmniej 1 „objawu większego”);
  - postać ograniczona/zaostrenie (pojawienie się nowego lub pogorszenie co najmniej 1 „objawu mniejszego”);
  - stan stabilny (choroba aktywna, bez pojawienia się nowych lub pogorszenia już istniejących objawów);
  - remisja (brak cech aktywności choroby, bez objawów przetrwałych i nowych/pogorszenia) [35].

### 3.3. Epidemiologia

Ponad 80% chorych z **GPA** stanowią osoby rasy białej [45]. Choroba ta występuje tak samo często u kobiet i u mężczyzn (w niektórych badaniach zwracano uwagę na niewielką dominację liczebną płci męskiej) [23, 51]. Według różnych publikacji częstość występowania GPA w Europie wynosi na podstawie publikacji *Lembicz 2014* [20] 25-70/mln, natomiast na podstawie publikacji *Wiatr 2013* [51] 24 – 157/mln (Francja 24/mln, Niemcy ok. 42 – 58/mln, Norwegia 95/mln, Wlk. Brytania 109/mln, Szwecja 157/mln), natomiast zapadalność 2 – 10/mln/rok (np. Niemcy 10/mln/rok, Wlk. Brytania 8,5/mln/rok) [20, 23, 45, 51]. W Polsce roczną zapadalność szacuje się na 4,9/mln w populacji ogólnej (5,8/mln wśród dorosłych, a 1/mln wśród osób poniżej 18. roku życia) [17]. Nie odnaleziono danych dotyczących chorobowości w Polsce. Częstość występowania GPA i MPA różni się pod względem geograficznym [33]. Zanotowano też większą częstość zachorowania na GPA i MPA w krajach o zimnym klimacie [33]. Ze względu na brak danych dla Polski w analizie uwzględniono chorobowość wskazaną dla Niemiec ze względu na sąsiedztwo tego kraju z Polską oraz zbliżoną szerokość geograficzną tego kraju z Polską. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego populacja polska powyżej 19 r.ż. wynosi ok. 30,6 mln osób, a więc można oszacować, że w Polsce na GPA choruje ok. 1 285– 1 775 osób<sup>8</sup> (dorosłych).

<sup>8</sup> 3,6 x 42 = 1 285; 30,6 x 58 = 1 775

Chorobowość **MPA** na terenie Europy dochodzi do 65/mln, a zapadalność 3 – 11/mln/rok (8/mln w Wielkiej Brytanii) [45, 51]. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dla Polski, można jednak przypuszczać, że są one podobne do pozostałych krajów europejskich. Według danych Głównego Urzędu Statystycznego z 31 grudnia 2013 r. populacja polska powyżej 19 r.ż. wynosi ok. 30,6 mln osób, a więc można oszacować, że w Polsce na MPA choruje do 1 989 osób<sup>9</sup>. Zazwyczaj na MPA chorują osoby po 40. roku życia [51].

Podane szacunkowe wielkości populacji uwzględniają wszystkich chorych z GPA lub MPA (bez względu na aktywność choroby, czy inne parametry). Uwzględniając fakt, że populacja określona we wniosku refundacyjnym obejmuje jedynie osoby z uogólnioną lub ciężką postacią choroby o wysokiej aktywności, u których standardowe leczenie jest nieskuteczne lub przeciwwskazane, zastosowanie rytuksymabu jest możliwe w znacznie mniejszej populacji.

Uwzględniając powyższe dane, GPA i MPA można uznać za choroby rzadkie, zgodnie z definicją przyjętą w Unii Europejskiej, która mówi, że choroba rzadka to taka, która występuje nie częściej niż u 5 na 10 000 osób (500/mln) oraz taka, w której nie została dotąd zarejestrowana satysfakcjonująca metoda diagnostyki, profilaktyki lub leczenia tego schorzenia [21]. Rytuksymab jest jednak wskazany w leczeniu także innych chorób i stosowany jest powszechnie. Z tego powodu finansowanie leczenia GPA i MPA nie będzie się wiązało z wyższymi kosztami terapii jednostkowej, ponieważ populacja docelowa dla rytuksymabu (obejmująca wszystkie zarejestrowane wskazania) jest znacznie większa.

### 3.4. Etiologia

Etiologia GPA i MPA jest nieznana [45]. Zapalenie naczyń może się wiązać z współistniejącym u większości chorych wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Na rozwój zapalenia naczyń może mieć wpływ czynnik środowiskowy. Podejrzewano związek pomiędzy występowaniem GPA oraz zakażeniem bakteryjnym lub wirusowym, co jednak nie zostało potwierdzone. Wiadomo natomiast, że chorzy z GPA będący nosicielami gronkowca złocistego w jamie nosowej mają większe ryzyko wystąpienia nawrotu choroby. Nie potwierdzono istnienia związku pomiędzy zachorowaniem na GPA, a obecnością specyficznych alergenów wziewnych [33].

---

<sup>9</sup> 30,6 x 65 = 1 989

W etiologii układowego zapalenia naczyń, a więc także GPA i MPA, pod uwagę są brane również czynniki zanieczyszczające środowisko, ponieważ w miastach częstość występowania układowych zapaleń naczyń jest większa, niż na wsiach. Opisano także zachorowania osób z rozpoznaną wcześniej krzemicą płucną, u których często wykrywa się wcześniej przeciwciała ANCA skierowane przeciwko mieloperoksydazie oraz u osób leczonych propylotiouracylem czy hydralazyną [33].

### 3.5. Patomechanizm

Patogeneza GPA i MPA jest prawdopodobnie podobna, a podstawową rolę w niej odgrywają następujące zaburzenia immunologiczne:

- ⊕ pobudzone granulocyty obojętnochłonne i przeciwciała skierowane przeciw enzymom proteolitycznym (proteazie seryny-3 oraz mieloperoksydazie), znajdującym się w ziarnistościach cytoplazmatycznych neutrofilów;
- ⊕ mechanizmy komórkowe (przewaga limfocytów Th1 z nadprodukcją interferonu gamma i czynnika martwicy guza w początkowej fazie, a następnie przewaga limfocytów Th2 z aktywnością cytotoksyczną);
- ⊕ uszkodzenie śródbłonka wraz z zaburzeniem jego funkcji.

Opisane zaburzenia mają charakter autoimmunizacyjny i doprowadzają do rozwoju zapalenia naczyń [51].

### 3.6. Objawy

#### GPA

W przypadku 1/3 osób GPA rozpoczyna się procesem martwiczego ziarniniakowego zapalenia górnych dróg oddechowych, uszu oraz często płuc. Przebiega wtedy bez objawów ogólnych czy narządowych zagrażających życiu, z obecnością ANCA tylko w przypadku niewielkiego odsetka chorych. Faza ta nazywana jest także chorobą ograniczoną i na tym etapie jest trudna do rozpoznania. Istnieje hipoteza, że ziarniniakowe zapalenie jest wstępną fazą GPA, po której następuje faza uogólnionego zapalenia naczyń [51].

Częściej (2/3 osób) choroba od początku przebiega burzliwie, z objawami ogólnymi (gorączka, poty nocne, utrata masy ciała, bardzo wyraźne osłabienie, bóle mięśniowe oraz stawowe). Objawy bezpośrednio związane z zapaleniem naczyń to m.in.: zaczerwienienie i przekrwienie (nastrzyknięcie) naczyń spojówki, twardówki albo nadtwardówki, wyczuwalne

wyniosłe zaczerwienienia oraz przebarwienia na skórze (leukocytoklastyczne zapalenie naczyń), poza tym występują owrzodzenia. Zapalenie naczyń włosowatych nerek w postaci segmentalnego lub rozlanego zapalenia kłębków nerkowych z dominującym krwinkomoczem i białkomoczem poniżej 3 g/dobę prowadzi do oligurii lub anurii<sup>10</sup>. Zapalenie naczyń włosowatych płuc objawia się jako krwawienie pęcherzykowe. Zajęcie naczyń większego kalibru manifestuje się zmianami naciekowymi, guzowatymi z rozpadem oraz obecnością jam w płucach [51].

Objawy klasycznej postaci GPA obejmują:

- ⊕ górne drogi oddechowe, tj. uporczywa niedrożność nosa, ropne zapalenie zatok, krwawienie z nosa, zapadnięcie grzbietu nosa, zapalenie ucha środkowego z niedosłuchem czy stridor (świst krtaniowy) z powodu zwężenia podgłośniowego tchawicy;
- ⊕ płuca, np. w obrazie radiologicznym klatki piersiowej stwierdzone są guzki i guzy, lite lub z rozpadem, pojedyncze lub mnogie, jamy z płynem lub bez, zacielenia mięszkowe o zmiennej lokalizacji, zacielenia o typie „matowej szyby”, które są objawem krwawienia do pęcherzyków płucnych;
- ⊕ nerki (niewydolność nerek o różnym stopniu nasilenia).

Oprócz opisanych trzech typowych lokalizacji zapalenie naczyń może dotyczyć każdego innego narządu [51].

### MPA

Najwcześniej występują objawy ogólnoustrojowe, takie jak: utrata masy ciała, osłabienie, złe samopoczucie, bóle mięśni oraz stawów, zmiany skórne w postaci plamicy. Objawy płucne, głównie krwioplucie czy duszność, występują u 12–29% chorych z MPA. Częściej występują objawy ze strony nerek, np. krwimocz czy białkomocz. U znacznego odsetka chorych dochodzi do postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek, a także niewydolności ze skąpomoczem [51].

---

<sup>10</sup> oliguria – przepływ moczu mniejszy niż 500 ml/kg/godz. przez 6 kolejnych godzin; anuria – przepływ moczu mniejszy niż 50 ml/dobę

---

## 3.7. Rozpoznanie

### GPA

Rozpoznanie GPA ustala się na podstawie obrazu histopatologicznego, tj. biopsji zajętego narządu (najlepiej górnych dróg oddechowych albo nerki) u osób z charakterystycznymi dla tej jednostki chorobowej zmianami w górnych drogach oddechowych, płucach oraz/lub w osadzie moczu i obecnością przeciwciał ANCA typu cytoplazmatycznego. W przypadku niektórych chorych w postaci ograniczonej ANCA mogą nie występować [45].

### **Badanie histologiczne**

Badanie to ujawnia zapalenie ziarniniakowe, martwicę oraz zmiany zapalne w ścianach naczyń. Ziarniniaki tworzą się w przestrzeni okołonacyniowej, natomiast rzadziej w ścianie naczyń [45].

W wycinku płuca poza wspomnianymi powyżej zmianami widoczne jest organizujące się zapalenie płuc, krwawienie do pęcherzyków płucnych, zapalenie oskrzelików. Ponieważ zmiany są zróżnicowane oraz podobne do zmian, które występują w innych chorobach, nie można rozpoznać GPA tylko i wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego. W wycinku nerki widoczne jest ogniskowe segmentowe kłębuszkowe zapalenie nerek z towarzyszącą mu martwicą włóknkową oraz tworzeniem półksiężyców [45].

Oprócz badania histologicznego, badaniami pomocnymi w diagnozie GPA są:

- ⊕ badania laboratoryjne (obserwuje się: przyśpieszony odczyn Biernackiego, zwiększone stężenie białka ostrej fazy w surowicy, niedokrwistość normocytową niewielkiego stopnia, leukocytozę, nadpłytkowość, cechy kłębuszkowego zapalenia nerek, przeciwciała ANCA w surowicy, czynniki uwalniające);
  - ⊕ badania obrazowe (w badaniu rentgenowskim i tomografii komputerowej zatok przynosowych obserwuje się obraz przewlekłego zapalenia; w badaniu rentgenowskim i tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej zwykle rozsiane nacieki w płucach, które mogą się cofać i zmieniać lokalizację, guzki z rozpadem, zmiany śródmiąższowe w postaci zacienień liniowych);
  - ⊕ badania czynnościowe płuc – mogą wykazać obturację (rzadziej restrykcję) ze zmniejszeniem pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla [45].
-

## MPA

Rozpoznanie MPA ustala się na podstawie objawów klinicznych choroby, opisanych powyżej (Rozdział 3.6) oraz obrazu histopatologicznego wycinków skóry, nerki albo płuca. Za MPA przemawia obecność przeciwciał ANCA skierowanych przeciwko mieloperoksydazie [45].

Badaniami pomocnymi w diagnozie MPA są:

- ⊕ badania laboratoryjne (obserwuje się przyśpieszony odczyn Biernackiego, zwiększone stężenie białka ostrej fazy w surowicy, niedokrwistość, cechy kłębuszkowego zapalenia nerek, przeciwciała ANCA skierowane przeciwko mieloperoksydazie);
- ⊕ badania obrazowe (w badaniu rentgenowskim i tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej obserwuje się zmiany typowe dla krwawienia pęcherzykowego);
- ⊕ płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (cechy krwawienia pęcherzykowego z makrofagami wypełnionymi hemosyderyną);
- ⊕ badania histologiczne (w przypadku wycinka z płuca obserwuje się zapalenie tętniczek, naczyń włosowatych i żyłek, krwawienie do pęcherzyków płucnych, masywne nacieki granulocytowe w przestrzeni międzypęcherzykowej oraz martwicę włóknikową ścian pęcherzyków; w przypadku wycinka z nerki obraz jest podobny jak w GPA; w przypadku wycinka ze skóry stwierdza się zapalenie małych naczyń skóry z martwicą włóknikową oraz naciekami zapalnymi, obejmującymi całą grubość ściany naczyniowej z przewagą neutrofilów oraz fragmenty jąder neutrofilów w ścianie naczyń oraz otaczających tkankach) [45].

## **3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze**

Metaanaliza<sup>11</sup> obejmująca chorych z zapaleniem naczyń związanym z ANCA (bez względu na terapię) wykazała 12 – miesięczne przeżycie u 85-97% chorych z GPA oraz 82 – 92% chorych z MPA. 5 – letnie przeżycie osiągnięto u 69 – 91% osób z GPA i 45 – 76% z MPA. Natomiast 10 lat przeżyło 75 – 88% chorych z GPA uczestników badań włączonych do

---

<sup>11</sup> Mukhtyar C., Flossmann O., Hellmich B. i in., *Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force*, *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1004-1010 – przegląd systematyczny nie dotyczący rytuksymabu



metaanalizy. Inni badacze<sup>12</sup> wykazali, że około 50% chorych uzyskało remisję w ciągu 6 miesięcy, a 72% w ciągu roku [51].

Do najważniejszych niekorzystnie rokujących czynników zalicza się: wiek powyżej 65 lat, objawy kardiologiczne, zajęcie układu pokarmowego oraz niewydolność nerek (stężenie kreatyniny > 150 µmol/l). Także masywne krwawienia płucne są związane ze złym rokowaniem [51].

Obecnie zapalenia naczyń nie są chorobami śmiertelnymi, stały się natomiast przewlekłymi z tendencjami do nawrotów. Jakość życia chorych oraz długość okresów remisji choroby są w znacznym stopniu zależne od aktywności choroby we wstępnej fazie, stopnia uszkodzenia narządów i toksyczności zastosowanej terapii [51].

### 3.9. Leczenie

Zasady dotyczące postępowania terapeutycznego w analizowanym problemie zdrowotnym zostały przedstawione w poniższych podrozdziałach, opisujących: zagraniczne wytyczne kliniczne, dotyczące leczenia zapalenia naczyń, polskie zalecenia, które są oparte na wytycznych europejskich, a także rekomendacje polskie oraz zagraniczne dotyczące stosowania lub finansowania leków w terapii wspomnianej jednostki chorobowej.

#### 3.9.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia zapalenia naczyń

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych z zapaleniem naczyń:

- ⊕ Wytyczne *The British Society for Rheumatology* (BSR – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne) i *British Health Professionals in Rheumatology* (BHPR – komitet Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego) z roku 2014, dotyczące terapii dorosłych chorych z zapaleniem naczyń związanym z ANCA, zwłaszcza indukcji i podtrzymywania remisji [49];

---

<sup>12</sup> Villa-Forte A., Clark T. M., Gomes M. i in., *Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in Wegener granulomatosis: a 12-year single-practice experience*. *Medicine* (Baltimore) 2007 Sep; 86 (5): 269-77 – retrospektywne badanie jednoramienne przeprowadzone na chorych nowozdiagnozowanych stosujących metotreksat i cyklofosfamid

- ⊕ Wytyczne *National Health Service – Nottingham University Hospitals NHS Trust* (NHS-NUH – Narodowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii – Szpitale Uniwersyteckie w Nottingham) z roku 2013, dotyczące terapii chorych z zapaleniem małych naczyń związanym z ANCA [44];
- ⊕ Wytyczne *The Japanese Circulation Society* (JCS – japońskie towarzystwo wydające wytyczne dotyczące leczenia chorób układu krążenia) z roku 2008 (wersja cyfrowa ukazała się w roku 2011), dotyczące terapii zapalenia naczyń [46];
- ⊕ Wytyczne *European League Against Rheumatism* (ang. EULAR – Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi) z roku 2009, dotyczące terapii pierwotnych zapaleń zajmujących małe i średnie naczynia [48].

Na podstawie odnalezionych wytycznych oceniono, że leczenie GPA i MPA jest podobne, dlatego dalej przedstawiane było łącznie. Wszystkie odnalezione dokumenty pod względem zaleceń dotyczących leczenia są spójne.

Zgodnie z brytyjskimi wytycznymi BSR i BHPR z 2014 r. u wszystkich osób, u których zdiagnozowano zapalenie naczyń należy domniemywać, że choroba ma ciężkie nasilenie, zagraża życiu lub narządom wewnętrznym i na tej podstawie dobierana jest odpowiednia terapia. Z kolei w innych brytyjskich wytycznych – NHS-NUH z 2013 roku oraz w dokumencie europejskich wytycznych EULAR z 2009 roku przedstawione jest stanowisko, iż należy ocenić stopień nasilenia choroby oraz ujawnić wszelkie możliwe przeciwwskazania do leczenia cyklofosfamidem, aby wybrać najlepszą metodę terapii. Terapia zapalenia naczyń składa się z kilku etapów: indukcji remisji, leczenia podtrzymującego remisję oraz zakończenia terapii. Częste są nawroty choroby, które ponownie podlegają terapii.

### Indukcja remisji

W celu indukcji remisji w dokumentach wszystkich odnalezionych organizacji zalecany jest **cyklofosfamid w połączeniu z glikokortykosteroidami** i jest on uznawany za standard leczenia. Przez BSR i BHPR **rytuksymab** jest uważany za równie skuteczny i bezpieczny, jak cyklofosfamid w indukcji remisji u wcześniej nieleczonych chorych i jest preferowany, w przypadku gdy zastosowanie cyklofosfamidu nie jest wskazane. Przeciwwskazaniami do stosowania cyklofosfamidu są: nietolerancja lub alergia na cyklofosfamid (według BSR i BHPR 2014), współistniejące infekcje klatki piersiowej, gardła lub moczu oraz zdarzenia niepożądane, wywołane w przeszłości przez cyklofosfamid (według NHS-NUH 2013). **Metotreksat** lub **mykofenolan mofetylu** są terapiami, które mogą być stosowane w celu

indukcji remisji u osób z chorobą o udowodnionej niskiej aktywności oraz u osób, u których nie występuje ryzyko uszkodzenia narządów (wg większości organizacji, których wytyczne odnaleziono). Zalecenie, iż w niektórych przypadkach należy rozważyć **wymianę osocza** zostało przedstawione we wszystkich odnalezionych dokumentach.

#### Leczenie podtrzymujące

Według wszystkich odnalezionych wytycznych po skutecznym osiągnięciu remisji należy odstawić cyklofosfamid, jeżeli był stosowany, i zastąpić go **azatiopryną** lub **metotreksatem**. Zamiast nich można stosować **mykofenolan mofetylu** (zgodnie z BSR i BHPR 2014 oraz NHS-NUH 2013) lub **leflunomid** (zgodnie z BSR i BHPR 2014 i EULAR 2009). Według wytycznych BSR i BHPR z 2014 r. oraz NHS-NUH z 2013 r. w wybranych sytuacjach dopuszczalne jest stosowanie **rytuksymabu**.

#### Zakończenie terapii

Leczenie podtrzymujące powinno być stopniowo redukowane, aby całkowicie odstawić stosowane preparaty (zgodnie ze wszystkimi odnalezionymi wytycznymi).

#### Nawroty i oporność na leczenie

Rozróżniane są dwa rodzaje nawrotu choroby (mały i duży), które definiowane są na podstawie oceny aktywności choroby w skali BVAS.

Mały nawrót może być leczony zwiększoną dawką prednizolonu i optymalizacją stosowanej immunosupresji (zgodnie z BSR i BHPR 2014 oraz NHS-NUH 2013). W przypadku takich nawrotów, występujących podczas przyjmowania azatiopryny, można rozważyć zmianę leku na **mykofenolan mofetylu** (według NHS-NUH 2013). Z kolei w przypadku dużego nawrotu choroby preferowany jest **rytuksymab** oraz zwiększana jest dawka prednizolonu (zgodnie z NHS-NUH 2013). Według BSR i BHPR **rytuksymab** jest skuteczniejszy od cyklofosfamidu w terapii opornego na leczenie zapalenia naczyń związanego z ANCA. Jeżeli chory nie był wcześniej leczony rytuksymabem, lekiem pierwszego wyboru jest rytuksymab.

Posumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w przypadku zapalenia naczyń**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom dowodu /siła rekomendacji
BSR i BHPR 2014 [49]	<b>Postępowanie u chorych z zapaleniem naczyń związanym z ANCA</b>	
	<b>Leczenie początkowe – indukcja remisji, definiowana jako:</b> a) aktywność choroby w skali BVAS $\leq 1$ utrzymująca się przez $\geq 6$ miesięcy, podczas przyjmowania prednizolonu w dawce $\leq 10$ mg/dobę; b) remisja utrzymująca się $\geq 6$ miesięcy bez stosowania jakiegokolwiek leczenia zapalenia naczyń.	
	U wszystkich chorych, u których zdiagnozowano zapalenie naczyń związane z ANCA, powinno się podejrzewać chorobę o ciężkim nasileniu, zagrażającą życiu lub narządom wewnętrznym. W związku z tym powinno się tych chorych ocenić pod kątem leczenia <b>glikokortykosteroidami</b> i pulsacyjnymi wlewami dożylnymi <b>cyklofosfamidu</b> lub <b>rytuksymabu</b> .	1a/A
	Ocenę funkcji narządów i stopnia objęcia ich stanem chorobowym należy przeprowadzać regularnie u wszystkich chorych. U osób, u których nie odnotowano uszkodzeń narządów, można rozważyć włączenie alternatywnego leczenia <b>metotreksatem</b> (1b/A) lub <b>mykofenolanem mofetylu</b> w przypadku braku tolerancji metotreksatu (2a/B).	1b/A lub 2a/B
	<b>Cyklofosfamid</b> powinien być podawany pulsacyjnie w postaci wlewów dożylnych, początkowo w odstępach 2-tygodniowych, następnie 3-tygodniowych, po wcześniejszym nawodnieniu np. 1 l soli fizjologicznej. Chorych należy zachęcać do doustnego przyjmowania dużych ilości płynów przez 3 dni po każdej infuzji (1a/A). Terapia indukcyjna za pomocą cyklofosfamidu wraz z glikokortykosteroidami jest skuteczna u 90% chorych z zapaleniem naczyń związanym z ANCA. Preferowane jest podawanie cyklofosfamidu pulsacyjnie drogą dożylną z powodu mniejszej toksyczności względem ciągłego podawania niewielkich dawek doustnie. W czasie całego życia nie należy przyjmować więcej, niż 25 g cyklofosfamidu (3/C).	1a/A, 3/C
Standardowa dawka cyklofosfamidu wynosi 15 mg/kg. Modyfikuje się ją w zależności od wieku chorych oraz funkcjonowania nerek: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek &lt; 60 lat:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie kreatyniny &lt; 300 <math>\mu\text{mol/l}</math> =&gt; dawka 15 mg/kg/impuls;</li> <li>• stężenie kreatyniny 300-500 <math>\mu\text{mol/l}</math> =&gt; dawka 12,5 mg/kg/impuls;</li> </ul> </li> <li>⊗ wiek 60-70 lat:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie kreatyniny &lt; 300 <math>\mu\text{mol/l}</math> =&gt; dawka 12,5 mg/kg/impuls;</li> <li>• stężenie kreatyniny 300-500 <math>\mu\text{mol/l}</math> =&gt; dawka 10 mg/kg/impuls;</li> </ul> </li> <li>⊗ wiek &gt; 70 lat:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie kreatyniny &lt; 300 <math>\mu\text{mol/l}</math> =&gt; dawka 10 mg/kg/impuls;</li> <li>• stężenie kreatyniny 300-500 <math>\mu\text{mol/l}</math> =&gt; dawka 7,5 mg/kg/impuls.</li> </ul> </li> </ul>	b/d	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom dowodu /siła rekomendacji
	Maksymalna dopuszczalna dożylna dawka cyklofosfamidu wynosi 1 500 mg.	
	Chorzy leczeni cyklofosfamidem powinni być regularnie monitorowani pod kątem leukopenii. Dawka powinna być zmniejszana, jeżeli wystąpi leukopenia/neutropenia spowodowana wspomnianym lekiem.	1b/B
	Każdy kurs terapii cyklofosfamidem powinien trwać co najmniej 3 miesiące, ale nie może przekraczać 6 miesięcy.	1b/B
	<b>Rytuksymab</b> jest równie skuteczny i bezpieczny, jak cyklofosamid w indukcji remisji u wcześniej nieleczonych chorych (1b/A) i jest preferowany w przypadku, gdy zastosowanie cyklofosfamidu nie jest wskazane (bezpłodność, zakażenie) (1b/B) Obydwa powszechnie używane schematy podaży rytuksymabu (375 mg/m <sup>2</sup> /tydzień przez 4 tygodnie; 1 000 mg co 2 tygodnie) wydają się być tak samo skuteczne w indukcji remisji (3/C), jednakże zarejestrowana i rekomendowana jest dawka 375 mg/m <sup>2</sup> /tydzień przez 4 tygodnie (1b/B).	1b/B lub 3/C
	<b>Metotreksat</b> (do 25-30 mg raz tygodniowo) i <b>mykofenolan mofetylu</b> (do 3 g dziennie) są terapiami, które mogą być stosowane w celu indukcji remisji u osób z chorobą o udowodnionej niskiej aktywności oraz u osób, u których nie występuje ryzyko uszkodzenia narządów (ryzyko oceniane przy pomocy BVAS) (1b/A). Metotreksat nie powinien być stosowany u chorych z uszkodzeniem nerek o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (1b/B). Mykofenolan mofetylu może być alternatywą dla metotreksatu (2a/B).	1b/A, 1b/B lub 2a/B
	Chorzy z zapaleniem naczyń związanym z ANCA, przebiegającym z upośledzeniem funkcji nerek o ciężkim nasileniu (stężenie kreatyniny > 500 µmol/l) powinni być leczeni pulsacyjnie cyklofosfamidem i glikokortykosteroidami wraz z <b>wymianą osocza</b> , wykonaną przez lekarzy posiadających doświadczenie w tym zakresie (1a/B). Wymiana osocza powinna zostać rozważona także u osób, z innymi objawami chorobowymi zagrażającymi życiu, takimi jak krwawienia z dróg oddechowych (3/C).	1a/B lub 3/C
	Indukcja remisji u chorych z zapaleniem naczyń związanym z ANCA polega na stosowaniu znacznych ilości <b>glikokortykosteroidów</b> w połączeniu z innymi immunosupresantami (cyklofosamid, rytuksymab) (1b/A). Glikokortykosteroidy są zazwyczaj podawane doustnie codziennie w postaci prednizolonu, początkowo w stosunkowo wysokich dawkach (1 mg/kg do 60 mg) (1b/B), a następnie ich dawka jest gwałtownie redukowana do 15 mg w 12. tygodniu terapii (3/C). Dłuższe kursy glikokortykosteroidów mogą zwiększyć ryzyko infekcji, ale mogą także wiązać się ze zmniejszoną częstością nawrotów (1a/A).	1a/A, 1b/A, 1b/B lub 3/C
	Dożylnie wlewy glikokortykosteroidów (250-500 mg metylprednizolonu) mogą być podawane tuż przed lub łącznie z pierwszymi dwoma impulsami cyklofosfamidu.	1b/C
	<b>Chorzy nietolerujący lub mający przeciwwskazania do stosowania cyklofosfamidu</b>	
	<b>Rytuksymab</b> może być skutecznie stosowany w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania cyklofosfamidu (np. nietolerancja lub	1b/B

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom dowodu /siła rekomendacji
	<p>alergia na cyklofosfamid). Lek ten mogą stosować także młode osoby znajdujące się w grupie ryzyka wystąpienia bezpłodności, unikające potencjalnego wpływu na spermatogenezę, osoby z nowotworem nabłonka urotelialnego i chorzy znajdujący się w grupie ryzyka wystąpienia infekcji.</p>	
	<b>Leczenie podtrzymujące</b>	
	<p>Po skutecznym osiągnięciu remisji, należy odstawić cyklofosfamid i zastąpić go <b>azatiopryną</b> lub <b>metotreksatem</b> (1b/A).  <b>Mykofenolan mofetylu</b> (3/C) lub <b>leflunomid</b> (1b/B) mogą być alternatywnie stosowane w przypadku nietolerancji lub braku skuteczności azatiopryny lub metotreksatu.  <b>Rytuksymab</b> także może być stosowany w ramach terapii podtrzymującej i decyzja o ponownym włączeniu go do leczenia może być podjęta na podstawie ustalonych schematów odstępów lub udowodnionego nawrotu choroby (2b/C).</p>	<p>1b/A, 1b/B, 3/C lub 2b/C</p>
	<p>Leczenie podtrzymujące powinno trwać co najmniej 24 miesiące od skutecznej remisji choroby (1b/B).            Chorzy z GPA lub z dodatnim mianem przeciwciał PR3-ANCA powinni kontynuować przyjmowanie immunosupresji aż do 5 lat (3/C).            Rytuksymab powinien być podawany co 4-6 miesięcy przez 2 lata (zalecana dawka w czasie leczenia podtrzymującego wynosi 1 g) (2b/B).</p>	<p>1b/B, 3/C lub 2b/B</p>
	<b>Zakończenie leczenia</b>	
	<p>U chorych z nieprzerwaną remisją, trwającą co najmniej 1 rok leczenia podtrzymującego, należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów (3/D). Po 6 miesiącach od zakończenia przyjmowania glikokortykosteroidów można zmniejszyć dawkę innej terapii immunomodulującej (4/D).</p>	<p>3/D lub 4/D</p>
	<b>Nawrót choroby, definiowany jako ponowna aktywność choroby, która wcześniej była dobrze kontrolowana z lub bez farmakoterapii</b>	
	<p>Nawracająca choroba powinna być leczona wyższymi dawkami <b>leków immunosupresyjnych</b>.  <u>Mały nawrót</u> (definiowany jako: pogorszenie w co najmniej jednym nowym punkcie lub pogorszenie w mniej znaczącym punkcie i brak pogorszenia w znaczącym punkcie w skali BVAS) może być leczony zwiększoną dawką <b>prednizolonu</b> i optymalizacją stosowanej immunosupresji.</p>	<p>3/C</p>
	<p><u>Duży nawrót</u> (zdefiniowany jako: znaczne pogorszenie punktacji w skali BVAS) może być leczony <b>rytuksymabem</b> (1b/A) lub kolejnym cyklem <b>cyklofosfamidu ze zwiększoną dawką prednizolonu</b> (1b/B).</p>	<p>1b/A lub 1b/B</p>
	<p>Można rozważyć dodanie do stosowanej terapii metylprednizolonu i.v. lub wymiany osocza.</p>	<p>2a/C</p>
	<p>Przyczyny nawrotu choroby powinny zostać zidentyfikowane (np. infekcja, nowotwór lub zmiana w leczeniu)</p>	<p>4/D</p>
	<b>Choroba oporna, definiowana jako choroba progresywna, która nie odpowiada</b>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom dowodu /siła rekomendacji
	<p>w pełni na stosowaną terapię, np. nie uzyskano remisji</p> <p>Choroba oporna na leczenie powinna być leczona tylko w ścisłym porozumieniu z ekspertem lub w ośrodkach III (najwyższego) stopnia referencyjności za pomocą modelu opartego na strukturze promienistej, tzw. piasty i szprych (ang. <i>hub-and-spoke model</i>) (4/D).</p> <p><b>Rytuksymab</b> jest skuteczniejszy od cyklofosfamidu w terapii opornego na leczenie zapalenia naczyń związanego z ANCA (1b/A). Jeżeli chory nie był wcześniej leczony rytuksymabem, lekiem pierwszego wyboru jest rytuksymab (1b/A).</p> <p>Przyczyny oporności na leczenie powinny zostać rozwiązane, a klinicyści powinni rozważyć zrewidowanie diagnozy klinicznej (4/D).</p>	<p>4/D lub 1b/A</p>
<p>NHS-NUH 2013 [44]</p>	<p><b>Leczenie choroby zlokalizowanej (definiowanej jako choroba górnych lub dolnych dróg oddechowych) lub wczesnej fazy uogólnionej (definiowanej jako dowolna, niezagrażająca życiu i organom wewnętrznym choroba)</b></p>	
	<p>Chorzy z zapaleniem naczyń związanym z ANCA powinni być kategoryzowani w zależności od nasilenia objawów choroby (2b/B). U chorych może dochodzić do zmian w kategorii klinicznej i w związku z tym leczenie ich powinno być modyfikowane.</p>	<p>2b/B</p>
	<p><b>Metotreksat</b> może być stosowany, jako lek alternatywny do <b>cyklofosfamidu</b> u chorych z mniej ciężką postacią choroby i u których funkcja nerek została zachowana (1b/B). W przypadku stosowania metotreksatu zamiast cyklofosfamidu istnieje większe ryzyko wystąpienia nawrotu choroby (b/d).</p> <p>Lek ten nie jest zazwyczaj stosowany u osób z chorobą nerek, nawet jeśli została zachowana funkcja tych narządów (b/d).</p> <p>Jeżeli jest tolerowany, metotreksat zaleca się w dawce 15 mg/tydz. i zwiększa się ją do 20-25 mg/tydz. przez następne 1-2 miesiące (b/d).</p> <p>Zalecana jest dodatkowa suplementacja kwasem foliowym.</p>	<p>1b/B lub b/d</p>
	<p><b>Leczenie w przypadku szybko postępującej choroby nerek o ciężkim nasileniu (stężenie kreatyniny &gt; 500 µmol/l) oraz leczenie choroby zagrażającej życiu lub narzodom</b></p>	
	<p><b>Wymiana osocza</b> (1b/A) powinna być wykonana 7 razy w ciągu 2 tygodni i stosowana jako dodatek do dziennej doustnej dawki <b>cyklofosfamidu</b> i <b>prednizolonu</b>. Cyklofosfamid może być stosowany także pulsacyjnie w postaci dożylniej. Wymiana osocza powinna obejmować objętość 60 ml/kg – maksymalnie 4 l. W przypadku przeciwwskazań do wymiany osocza należy zastosować metylprednizolon 500 mg dożylnie przez 3 kolejne dni oraz terapię doustną optymalizującą chorobę (b/d).</p>	<p>1b/A lub b/d</p>
	<p><b>Leczenie nerczycowego/uogólnionego pierwotnego zapalenia zajmującego małe lub średnie naczynia (uogólnione zapalenie naczyń definiowane jest, jako zapalenie zagrażające nerkom lub innym organom, stężenie kreatyniny &lt; 500 µmol/l)</b></p>	
<p><u>Ocena przed rozpoczęciem terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ należy przeprowadzić wywiad i badanie, aby ujawnić wszelkie przeciwwskazania do stosowania immunosupresji, opartej na <b>cyklofosfamidzie</b>. Do przeciwwskazań należą znaczące współistniejące infekcje (klatki piersiowej, gardła lub moczu) oraz zdarzenia niepożądane, wywołane w przeszłości przez leczenie</li> </ul>	<p>b/d</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom dowodu /siła rekomendacji
	<p>cyklofosfamidem. Wszelkie reakcje na wcześniejsze infuzje powinny zostać przedyskutowane z konsultantem;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w niektórych warunkach powinno się rozważyć terapię <b>rytuksymabem</b>, jako terapię alternatywną;</li> <li>⊗ aktywność choroby należy ocenić przed rozpoczęciem badania i w regularnych odstępach czasowych w jego trakcie.</li> </ul>	
	<b>Indukcja remisji</b>	
	<p>W przypadku ziarniniakowości z zapaleniem naczyń oraz mikroskopowego zapalenia naczyń standardowym schematem indukcji remisji jest kombinacja <b>cyklofosfamidu</b> (i.v. lub p.o.) oraz <b>glikokortykosteroidów</b>.</p>	1a/A
	<p>Wybór drogi podania <b>cyklofosfamidu</b> zależy od:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dostępności infrastruktury/zespołu pielęgniarskiego – obecnie cyklofosfamid i.v. jest zapewniany na oddziałach reumatologicznych, a odpowiedni chorzy dostają na niego skierowanie;</li> <li>⊗ charakterystyki chorych, tj. z uwzględnieniem prawdopodobieństwa przestrzegania zaleceń przez chorego, problemów z pamięcią oraz grupy młodych kobiety;</li> <li>⊗ wykorzystania tego leku przez oddział reumatologiczny lub urologiczny.</li> </ul> <p>Początkowa dawka cyklofosfamidu powinna być dostosowana do zaawansowanego wieku oraz obniżonej wydolności nerek (p.o. maks. 200 mg/kg; i.v. maks. 1,2 g/impuls). W przypadku podaży drogą dożylną schemat modyfikacji dawki podano powyżej w wierszu, opisującym wytyczne BSR i BHPR z 2014 roku. W przypadku podaży doustnej schemat przedstawia się następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek &lt; 60 lat: <ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR (ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej) &gt; 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> =&gt; dawka 2 mg/kg;</li> <li>• eGFR ≤ 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> =&gt; dawka 1,5 mg/kg;</li> </ul> </li> <li>⊗ wiek 60-70 lat: <ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR &gt; 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> =&gt; dawka 1,5 mg/kg;</li> <li>• eGFR ≤ 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> =&gt; dawka 1,25 mg/kg;</li> </ul> </li> <li>⊗ wiek &gt; 70 lat: <ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR &gt; 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> =&gt; dawka 1,25 mg/kg;</li> <li>• eGFR ≤ 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> =&gt; dawka 1 mg/kg.</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku zmiany wydolności nerek chorego, należy dostosować dawkę do tej zmiany. W przypadku podaży drogą doustną leczenie zazwyczaj trwa 3 miesiące (maksymalnie 6 w przypadku nie wystąpienia remisji). W przypadku podaży drogą dożylną cyklofosfamid podawany jest co 2 tygodnie (pierwsze 3 impulsy), a następnie co 3 tygodnie, aż do 3 miesięcy od wystąpienia remisji (maks. 12 miesięcy).</p>	b/d
<p>Wg NHS w Wielkiej Brytanii, <b>rytuksymab</b> może być stosowany zamiast cyklofosfamidu w celu indukcji remisji w następujących sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jako pierwszy czynnik indukujący remisję u nowo zdiagnozowanych chorych, u których wskazane jest unikanie cyklofosfamidu lub u których istnieje względne przeciwwskazanie do stosowania tego leku, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rak nabłonka urotelialnego w wywiadzie;</li> <li>• kobiety przed menopauzą;</li> </ul> </li> </ul>	b/d	



Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom dowodu /siła rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze stosowanie cyklofosfamidu;</li> <li>• niezdolność do ukończenia planowanego leczenia cyklofosfamidem z powodu alergii, nietolerancji lub zdarzeń niepożądanych;</li> <li>• jako lek indukujący remisję u chorych, u których leczenie cyklofosfamidem nie było skuteczne, tzn. choroba pozostała aktywna pomimo odpowiedniej podaży cyklofosfamidu (3-6 miesięcy) lub pojawiły się nowe objawy aktywności choroby pomimo trwającego leczenia cyklofosfamidem;</li> <li>• jako czynnik indukujący remisję podczas pierwszego nawrotu.</li> </ul> <p>Jeżeli rytuksymab jest podawany zamiast cyklofosfamidu, należy ciągle stosować <b>glikokortykosteroidy</b> w standardowych dawkach.</p>	
	<p>Istnieją 2 schematy podaży <b>rytuksymabu</b>: 375 mg/m<sup>2</sup>/tydzień przez 4 tygodnie lub 1 000 mg co 2 tygodnie. Schematy te wydają się tak samo skuteczne w indukcji remisji, jednak nie zostały formalnie porównane. W związku z tym obydwa schematy mogą być zalecane (poziom dowodów 4). 4-tygodniowy schemat jest zarejestrowany i w związku z tym zalecany w NHS-NUH.</p> <p>Cyklofosfamid nie jest zazwyczaj podawany jednocześnie z rytuksymabem, ale może być rozważane takie połączenie w ciężkich, zagrażających życiu lub organom wewnętrznym przypadkach (poziom dowodów 4).</p>	4 lub b/d
	<p>Parenteralna podaż <b>glikokortykosteroidów</b> możliwa jest na wniosek odpowiedzialnego klinicysty w przypadku, gdy potrzebna jest szybka podaż lub w przypadku nietolerancji podaży leku drogą doustną. Maksymalna dawka metylprednizolonu i.v. wynosi 1 mg i może być podawana 3-krotnie na początku terapii.</p> <p>Dawki steroidów podawanych doustnie powinny być ustalone w zależności od masy ciała chorego.</p>	b/d
<b>Leczenie podtrzymujące remisję</b>		
	<p>Po wywołaniu remisji przy pomocy cyklofosfamidu należy zamienić stosowany lek na <b>azatioprynę</b> lub <b>metotreksat</b>. Sporadycznie zamiast wspomnianych preparatów można stosować <b>mykofenolan mofetylu</b> (jednakże dowody z badania RCT wskazują, że lek ten jest mniej skuteczny od azatiopryny). Metotreksat nie jest zazwyczaj stosowany w przypadku choroby nerek.</p> <p>Dopuszcza się stosowanie <b>rytuksymabu</b> w ramach terapii podtrzymującej remisję, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odnotowano wcześniej nawroty choroby, pomimo wielu różnych preparatów alternatywnych oraz ryzyko nawrotu wiąże się z ryzykiem uszkodzenia ważnych organów wewnętrznych;</li> <li>• alternatywne leki podtrzymujące remisję (np. azatiopryna, metotreksat, mykofenolan) nie są tolerowane z powodu toksyczności lub nie są skuteczne.</li> </ul>	b/d
	<p>Leczenie podtrzymujące oparte na podaży <b>azatiopryny</b> stosowane jest w dawce docelowej 2 mg/kg/dobę, która może zostać zmniejszona do 1,5 mg/kg/dobę po 12 miesiącach lub u chorych powyżej 60. roku życia, a u chorych powyżej 75. roku życia – do 1 mg/kg/dobę.</p> <p>U chorych z niską lub brakiem aktywności enzymu TMPT należy rozważyć alternatywne leczenie np. mykofenolanem.</p>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom dowodu /siła rekomendacji
	Stosowanie <b>rytuksymabu</b> w leczeniu podtrzymującym polega na podawaniu leku co 4 lub 6 miesięcy przez 2 lata.	
	<b>Czas trwania leczenia</b>	
	Dawki podawanych steroidów powinny się stopniowo zmniejszać, w zależności od odpowiedzi chorego na leczenie, celem całkowitego ich odstawienia. Optymalny czas trwania terapii pozostaje nieznan. Nawroty mogą nastąpić po latach.	b/d
	Chorzy z GPA lub dodatnim mianem przeciwciał ANCA powinni otrzymywać immunosupresję do 5 lat.	C
	Powinna być zachowana 6-miesięczna przerwa pomiędzy odstawieniem glikokortykosteroidów i zmniejszaniem dawki immunosupresantów u chorego bez objawów aktywnej choroby. Odstawienie leczenia może się wiązać z wystąpieniem nawrotu choroby.	4/D
	<b>Nawrót choroby</b>	
	<p>Typowe leczenie nawrotu choroby zależy od tego, czy nawrót jest mały, czy duży. Nawrót choroby definiowany jest, jako ponowne wystąpienie lub pojawienie się choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ potencjalnie zagrażającej życiu i organom wewnętrznym chorego – co najmniej 1 duży objaw BVAS (duży nawrót);</li> <li>⊗ która nie jest potencjalnie zagrożeniem dla życia i organów wewnętrznych chorego – co najmniej 3 małe objawy BVAS (mały nawrót).</li> </ul> <p><b>Duże objawy BVAS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wzrost stężenia kreatyniny o ponad 30% lub redukcja klirensu kreatyniny o ponad 25% w czasie 3 miesięcy lub czynne ogniskowe martwicze zapalenie kłębuszków nerkowych, potwierdzone histologicznie. Zaleca się przeprowadzenie biopsji w przypadku nawracającego krwimoczcu lub niewyjaśnionego wzrostu stężenia kreatyniny;</li> <li>⊗ kliniczny, potwierdzony badaniem radiologicznym lub za pomocą bronchoskopii krwotok płucny lub ziarniniak. Odpowiednie może być wykonanie biopsji w przypadku nierozpoznanych zmełnień;</li> <li>⊗ zagrożenie uszkodzenia narządu wzroku, np. powiększenie ziarniniaka w okolicy oczodołowej lub zapalenie naczyń siatkówki;</li> <li>⊗ istotne zwężenie podgłośniowe lub oskrzelowe;</li> <li>⊗ nowe wielogniskowe zmiany, widoczne w rezonansie magnetycznym mózgu, sugerujące zapalenie naczyń mózgowych;</li> <li>⊗ motoryczne zapalenie pojedynczego nerwu multipleksu;</li> <li>⊗ krwawienie z lub perforacja przewodu pokarmowego.</li> </ul> <p><b>Małe objawy BVAS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ uszy, nos, gardło – krwawienie z nosa, tworzenie się strupów, ból, głuchota wtórna, owrzodzenie nosa, masa proliferacyjna wykryta podczas endoskopii nosa;</li> <li>⊗ owrzodzenie jamy ustnej;</li> <li>⊗ wysypka;</li> <li>⊗ bóle mięśni, bóle stawów, zapalenie stawów;</li> <li>⊗ zapalenie twardówki lub nadtwardówki;</li> </ul>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom dowodu /siła rekomendacji
	<p>* objawy pulmonologiczne bez lub z małymi zmianami radiologicznymi, np. kaszel, świszczący oddech, duszność.</p> <p>W przypadku wystąpienia małego nawrotu choroby typowo zwiększa się dawkę <b>prednizolonu</b> do 30 mg/dobę, następnie stopniowo redukuje się i optymalizuje dawkę immunosupresantów. W przypadku nawrotów, występujących podczas przyjmowania <b>azatiopryny</b>, można rozważyć zmianę leku na <b>mykofenolan mofetylu</b>.</p> <p>W przypadku wystąpienia dużego nawrotu choroby typowo preferowany jest <b>rytuksymab</b> (nad cyklofosfamid). Dawka <b>prednizolonu</b> jest zwiększana (lub ponownie włączana do terapii) do 30 mg/dobę. <b>Metyprednizolon</b> i.v. lub <b>wymiana osocza</b> może być rozważana, jako praktykowana metoda indukcji remisji w chorobie <i>de novo</i>. Gdy ponownie ustabilizuje się remisja choroby, jedną z opcji jest powrót do optymalnej doustnej terapii immunosupresyjnej lub dalsze przyjmowanie rytuksymabu w celu podtrzymania remisji.</p>	
JCS 2011 [46]	<b>Leczenie MPA</b>	
	<p>Terapia MPA dzieli się na 2 etapy: indukcję remisji oraz terapię podtrzymującą remisję. Chorzy z uszkodzonymi przez zapalenie naczyń głównymi organami, m.in. nerkami i płucami, leczeni są wysokimi dawkami <b>glikokortykosteroidów</b> oraz <b>cyklofosfamidem</b>. U osób z chorobą o cięższym nasileniu można przeprowadzić <b>plazmaferezę</b>. Po wystąpieniu remisji, dawki glikokortykosteroidów są niezwłocznie zredukowane, a cyklofosfamid zastępowany jest innymi słabszymi lekami immunosupresyjnymi, aby utrzymać remisję przez 1-2 lata.</p>	b/d
	<b>Leczenie GPA</b>	
	<p>Połączenie <b>glikokortykosteroidów</b> i <b>immunosupresantów</b> w leczeniu chorych na GPA znacząco poprawia przeżycie chorych. Ważne jest, aby dostosować leczenie immunosupresyjne do rodzaju GPA, aby zapewnić choremu odpowiednią terapię i zapobiegać wystąpieniu infekcji, niewydolności oddechowej i nawrotom choroby, które mogą być częste.</p>	b/d
EULAR 2009 [48]	<b>Ogólne wytyczne dotyczące leczenia</b>	
	<p>Zaleca się, by chorzy z pierwotnym zapaleniem zajmującym małe i średnie naczynia byli leczeni we współpracy z lub w centrum specjalistycznym.</p>	3/D
	<b>Indukcja remisji</b>	
	<p>Chorzy z zapaleniem naczyń związanym z ANCA powinni być grupowani w zależności od stopnia nasilenia choroby (np. metotreksat jest odpowiedni dla chorych z wczesną postacią uogólnioną choroby, a cyklofosfamid należy zastosować w przypadku choroby zagrażającej życiu lub organom wewnętrznym) (b/d).</p>	2b/B lub b/d
	<p>Terapia złożona (<b>cyklofosfamid</b> i.v. lub p.o. oraz <b>glikokortykosteroidy</b>) jest rekomendowana w celu indukcji remisji MPA i GPA.</p>	1a/A
	<p>Zaleca się terapię złożoną (<b>metotreksat</b> p.o. lub parenteralnie oraz <b>glikokortykosteroidy</b>) jako mniej toksyczną alternatywę dla cyklofosfamidu w celu indukcji remisji niezagrażającego życiu i organom</p>	1b/B lub b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom dowodu /siła rekomendacji	
	<p>wewnętrzny zapalenie naczyń związanego z ANCA (1b/B). Dawkę metotreksatu należy zwiększać od 15 mg/tydzień do 20-25 mg/tydzień po 1-2 miesiącach, jeżeli jest dobrze tolerowany (b/d).</p>		
	<p>Wskazane jest stosowanie wysokich dawek glikokortykosteroidów w ramach indukcji remisji choroby (3/C). Powszechną praktyką jest przyjmowanie prednizolonu lub prednizonu w dawce 1 mg/kg/dobę. Początkowa wysoka dawka powinna być utrzymana przez 1 miesiąc oraz zredukowana do mniej niż 15 mg/dobę w ciągu 3 miesięcy. Dawka glikokortykosteroidów powinna zostać zredukowana do maksymalnie 10 mg/dobę podczas remisji choroby. Gdy potrzebny jest natychmiastowy efekt, pulsacyjne podawanie metylprednizolonu i.v. może być stosowane dodatkowo do prednizolonu p.o. (b/d).</p>	3/C lub b/d	
	<p><b>Wymiana osocza</b> u wybranych chorych z szybko postępującą progresywną chorobą nerek o ciężkim nasileniu jest zasadna, w celu poprawy żywotności nerek (1b/A). Wymiana osocza poprawia żywotność nerek u osób z chorobą nerek o ciężkim nasileniu (stężenie kreatyniny w osoczu powyżej 500 µmol/l lub 5,65 mg/dl), jeżeli jest stosowana jako uzupełnienie doustnego leczenia cyklofosfamidem i prednizolonem. Nie wykazano jednak, by jej włączenie poprawiało czas przeżycia chorych. Nie wiadomo także, czy wymiana osocza jest korzystna u osób z chorobą nerek o mniej ciężkim nasileniu.</p>	1b/A	
	<b>Leczenie podtrzymujące remisję</b>		
	<p>Zaleca się terapię podtrzymującą remisję z zastosowaniem terapii złożonej z niskich dawek glikokortykosteroidów oraz: <b>azatiopryny</b> (1b/A), <b>leflunomidu</b> (1b/B) lub <b>metotreksatu</b> (2b/B). Podczas remisji dawka glikokortykosteroidów powinna być zmniejszana do stabilizującej dawki prednizolonu – maks. 10 mg/dobę. Dawka może być zredukowana stopniowo po 6-18 miesiącach (w zależności od odpowiedzi chorego na wspomniane postępowanie) z intencją całkowitego odstawienia leczenia (b/d).</p>	1b/A, 1b/B, 2b/B lub b/d	
	<p>Terapię alternatywną należy rozważyć u chorych, u których nie odnotowano remisji lub nawrotu choroby podczas stosowania maksymalnych dawek standardowego leczenia. Chorzy Ci powinni być pod opieką centrum zrzeszającego ekspertów w celu dalszej terapii i zaangażowania w badania kliniczne (3/C). U chorych, u których nie odnotowano remisji i u których permanentnie występuje choroba o niskiej aktywności, można stosować <b>immunoglobuliny i.v.</b> w celu indukcji remisji. Przed rozpoczęciem terapii należy zmierzyć stężenie immunoglobulin w osoczu, ponieważ u chorych z selektywnym niedoborem immunoglobuliny A może wystąpić reakcja anafilaktyczna w przypadku podania immunoglobulin drogą dożylną lub może nasilić się istniejąca wcześniej hiper c-globulinemia, prowadząc do zwiększonej lepkości krwi. U osób z postępującą chorobą, pomimo stosowania optymalnej terapii, leczeniem alternatywnym mogą być konwencjonalne immunosupresanty, takie jak: <b>mykofenolan mofetylu</b>, <b>15-dezoksypergualina</b> oraz <b>leki biologiczne (globulina antytymocytowa, infliksymab i rytuksymab)</b>.</p>	3/C lub b/d	
<b>Modyfikacja dawki</b>			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom dowodu /siła rekomendacji
	Zaleca się modyfikacje dawki cyklofosfamidu według schematu podanego powyżej w wierszu, opisującym wytyczne BSR i BHPR 2014	b/d

Poziomy dowodów/siła rekomendacji – objaśnienia:

**BSR i BHPR 2014, NHS-NUH 2013, EULAR 2009**

Poziomy dowodów:

1a – dowody pochodzą z metaanaliz badań RCT;

1b – dowody pochodzą z co najmniej 1 badania RCT (w wytycznych NHS-NUH z 2013 roku podano dodatkowo informację, że dowody pochodzą z kilku badań RCT; nie znaleziono przyczyny tej niespójności);

2a – dowody pochodzą z co najmniej 1 nierandomizowanego badania z grupą kontrolną;

2b – dowody pochodzą z badania quasi-eksperymentalnego co najmniej 1 typu;

3 – dowody pochodzą z badań opisowych, takich jak badania porównawcze, korelacji lub kliniczno-kontrolne;

4 – dowody pochodzą z raportów lub opinii komisji eksperckich i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów.

Dodatkowo w wytycznych NHS-NUH z 2013 roku w jednym miejscu w dokumencie podano dodatkowy 5. poziom dowodów: rekomendowana najlepsza praktyka, oparta na doświadczeniu klinicznym autora wytycznych. W innym miejscu we wspomnianym dokumencie podano objaśnienia tylko dla 4 poziomów dowodów. Nie odnaleziono przyczyny tej niespójności.

Siła rekomendacji:

A – ustalona na podstawie dowodów 1. kategorii;

B – ustalona na podstawie dowodów 2. kategorii lub rekomendacje ekstrapolowane z rekomendacji ustalonych na podstawie dowodów 1. kategorii;

C – ustalona na podstawie dowodów 3. kategorii lub rekomendacje ekstrapolowane z rekomendacji ustalonych na podstawie dowodów 1. lub 2. kategorii;

D – ustalona na podstawie dowodów 4. kategorii lub rekomendacje ekstrapolowane z rekomendacji ustalonych na podstawie dowodów 2. lub 3. kategorii.

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych [44, 46, 48, 49]

### 3.9.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące stosowania leków w terapii chorych z GPA lub MPA

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące rekomendacje dotyczące stosowania leków u chorych z GPA lub MPA:

- ⊕ Rekomendacja *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2014 roku dotycząca stosowania rytuksymabu w skojarzeniu z glikokortykosteroidami w leczeniu dorosłych chorych z zapaleniem naczyń związanym z ANCA (AAV, ang. *ANCA associated vasculitis*) [56];
- ⊕ Rekomendacja *French Vasculitis Study Group* (FVSG – francuska grupa ekspertów zajmująca się badaniem zapaleń naczyń) z 2013 roku dotycząca stosowania

rytuksymabu w fazie indukcji remisji oraz podtrzymania remisji u dorosłych chorych z AAV [53];

- ⊕ Rekomendacja Komisji Ekspertów BSR z 2012 roku dotycząca stosowania rytuksymabu w leczeniu dorosłych i dzieci z AAV [54].

Wymienione wyżej organizacje rekomendują stosowanie rytuksymabu w leczeniu chorych z AAV, u których stwierdzono nieskuteczność lub nietolerancję/przeciwwskazania do stosowania standardowej terapii cyklofosfamidem. FVSG w dokumencie z 2013 roku oraz BSR z 2012 roku rekomendują stosowanie RTX w dawce 375 mg/m<sup>2</sup>/tydzień przez 4 tygodnie, przy czym BSR dopuszcza także stosowanie tego leku w dawce 1 000 mg co 2 tygodnie. NICE oraz BSR zalecają stosowanie RTX razem z glikokortykosteroidami. Dodatkowo BSR nie zaleca równoczesnego przyjmowania rytuksymabu razem z cyklofosfamidem.

Posumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia chorych z GPA lub MPA zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania leków w terapii chorych z GPA lub PMA**

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja	Siła dowodów
NICE 2014 [56]	RTX	Pozytywna warunkowo	<p>RTX stosowany razem z glikokortykosteroidami jest rekomendowany, jako opcja terapeutyczna w indukcji remisji u dorosłych chorych z ciężkim zapaleniem naczyń o wysokiej aktywności związanym z ANCA (GPA i MPA), w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ gdy dalsze leczenie cyklofosfamidem będzie wiązało się z przekroczeniem jego maksymalnej skumulowanej dawki w organizmie;</li> <li>⊕ nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania cyklofosfamidu;</li> <li>⊕ gdy chory planuje w przyszłości dziecko i leczenie cyklofosfamidem może negatywnie wpłynąć na płodność;</li> <li>⊕ zwiększenia aktywności lub progresji choroby pomimo stosowania cyklofosfamidu przez 3-6 miesięcy;</li> <li>⊕ zachorowania na raka urotelialnego.</li> </ul>	b/d

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja	Siła dowodów
FVSG 2013 [53]	RTX	Pozytywna	RTX powinien być stosowany u chorych, którzy: <ul style="list-style-type: none"> <li>byli leczeni przez co najmniej 1 cykl cyklofosfamidem (6-9 infuzji/cykl, dawka skumulowana &gt;10 g) i u których leczenie to zakończyło się niepowodzeniem;</li> <li>wykazali nietolerancję lub u których wykryto przeciwwskazania do stosowania cyklofosfamidu.</li> </ul> <p>RTX może być stosowany w I linii leczenia w takim samym wskazaniu jak cyklofosfamid w celu indukcji remisji u chorych z GPA lub MPA.</p>	b/d
			RTX rekomendowany jest w leczeniu chorych z GPA lub MPA, na tych samych zasadach co leczenie cyklofosfamidem, niezależnie od statusu ANCA.	4
			Grupa Ekspertów rekomenduje stosowanie RTX zamiast cyklofosfamidu w leczeniu nawrotów GPA lub MPA, po wcześniejszej terapii standardowej.	2
			RTX powinien być stosowany u kobiet w wieku rozrodczym, w szczególności powyżej 30 r.ż. Stosowanie skutecznej antykoncepcji jest rekomendowane przez rok od stosowania RTX.	b/d
			Rekomendowane jest stosowanie RTX w dawce 375 mg/m <sup>2</sup> /tydzień przez 4 tygodnie.	1
			RTX może być stosowany w terapii podtrzymującej.	4
BSR 2012 [54]	RTX	Pozytywna warunkowa	RTX wykazuje podobną skuteczność w porównaniu z cyklofosfamidem w zastosowaniu w celu indukcji remisji u chorych wcześniej nieleczonych. Może być stosowany w szczególności, jeśli istnieją przeciwwskazania do stosowania cyklofosfamidu.	1b
			RTX jest rekomendowany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie AAV w przypadku niepowodzenia terapii standardowej.	
		Pozytywna	RTX jest rekomendowany w leczeniu opornego na leczenie GPA objawiającego się w obszarach głowy i szyi w przypadku niepowodzenia terapii standardowej.	2b/4
			Rekomendowane jest stosowanie RTX w dawce 375 mg/m <sup>2</sup> /tydzień przez 4 tygodnie lub w dawce 1 000 mg co 2 tygodnie.	4
		Negatywna	RTX może być stosowany z glikokortykosteroidami w wysokich dawkach podawanymi dożylnie.	
		Negatywna	RTX nie powinien być stosowany razem z cyklofosfamidem. Stosowanie cyklofosfamidu należy rozważyć u chorych z ciężkimi objawami zagrażającymi życiu lub zaburzającymi funkcję narządów tj. kłębuszkowe zapalenie nerek.	4

Poziomy dowodów/siła rekomendacji – objaśnienia:

**FVSG 2013**

Siła dowodów:

- 1 – dowody pochodzą z badań RCT o wysokiej jakości, metaanaliz badań RCT lub decyzja podjęta na podstawie prawidłowo zaprojektowanych badań;
- 2 – dowody pochodzą z badań RCT o niskiej jakości lub nierandomizowanych badań porównawczych lub prawidłowo zaprojektowanych badań kohortowych;
- 3 – dowody pochodzą z badań kliniczno-kontrolnych;
- 4 – dowody pochodzą z badań porównawczych nieprawidłowo zaprojektowanych, badań retrospektywnych lub studium przypadków;

#### **BSR 2012**

##### Siła dowodów:

- 1a – dowody pochodzą z metaanaliz badań RCT;
- 1b – dowody pochodzą z co najmniej 1 badania;
- 2a – dowody pochodzą z co najmniej 1 nierandomizowanego badania z grupą kontrolną;
- 2b – dowody pochodzą z badania quasi-eksperymentalnego co najmniej 1 typu;
- 3 – dowody pochodzą z badań opisowych, takich jak badania porównawcze, korelacji lub kliniczno-kontrolne;
- 4 – dowody pochodzą z raportów lub opinii komisji eksperckich i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów.

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji [53, 54, 56]

### **3.9.3. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii chorych z GPA lub MPA**

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii chorych z GPA lub MPA:

- ⊕ Rekomendacja NHS z roku 2013 dotycząca finansowania rytuksymabu w leczeniu chorych z zapaleniem naczyń związanym z ANCA (AAV) [57];
- ⊕ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC – Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z roku 2013 dotycząca finansowania rytuksymabu w leczeniu dorosłych chorych z GPA lub MPA [64];
- ⊕ Rekomendacja *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH, kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2012 dotycząca finansowania rytuksymabu w leczeniu dorosłych chorych z GPA lub MPA [52];
- ⊕ Rekomendacja Komisji Przejrzystości *Haute Autorité de Santé* (HAS – francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2008 dotycząca finansowania metyloprednizolonu [55].

Według dokumentów wydanych przez NHS i SMC w 2013 roku oraz CADTH w 2012 roku, rekomendowane jest finansowanie rytuksymabu w leczeniu chorych z zapaleniem naczyń po niepowodzeniu standardowej terapii lub u których stwierdzono przeciwwskazania i/lub nietolerancję do stosowania standardowej terapii cyklofosfamidem. Dodatkowo SMC oraz CADTH ograniczają rekomendacje do stosowania RTX jako leku wywołującego indukcję



remisji tylko u chorych z ciężką postacią GPA lub MPA o wysokiej aktywności. Według SMC rytuksymab powinien być podawany razem z glikokortykosteroidami.

Rekomendacja wydana przez HAS w 2008 roku dopuszcza finansowanie metyloprednizolonu w leczeniu martwiczego zapalenia naczyń (także GPA i MPA) zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem i dawkowaniem tego leku.

Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu chorych z GPA lub MPA przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
**Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w terapii chorych z GPA lub MPA**

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
NHS 2013 [57]	RTX	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> RTX jest rekomendowany w leczeniu chorych z zapaleniem naczyń, w przypadku niepowodzenia leczenia lub przeciwwskazań do standardowej terapii. RTX jest odpowiedni w sytuacji, gdy występuje względne przeciwwskazanie do stosowania cyklofosfamidu tj. nowotwór urotelialny, kobiety w wieku rozrodczym, które planują w przyszłości zająć się ciążą, wcześniejsze stosowanie cyklofosfamidu. RTX może być również stosowany w przypadku niemożliwości ukończenia planowanego leczenia cyklofosfamidem spowodowanej wystąpieniem alergii, nietolerancji lub zdarzeń niepożądanych związanych z jego stosowaniem. Także w celu indukcji remisji w przypadku nieskuteczności cyklofosfamidu, definiowanej jako utrzymanie aktywnej choroby pomimo odpowiedniego leczenia cyklofosfamidem (3-6 miesięcy) lub jeśli rozpoznano nowe objawy świadczące o aktywności choroby pomimo trwającego leczenia cyklofosfamidem.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Standardowo stosowana I linia leczenia AAV cyklofosfamidem z glikokortykosteroidami wykazuje względną skuteczność, jednakże równocześnie wiąże się ze znaczącą toksycznością. U chorych z nawrotami choroby dalsze stosowanie cyklofosfamidu związane jest z kumulowaniem efektu toksycznego leku oraz z mniejszą odpowiedzią na leczenie. Natomiast RTX wykazuje lepszą skuteczność oraz mniejszą toksyczność w porównaniu do leków terapii standardowej w szczególności przy dłuższym stosowaniu. U niektórych chorych, u których I linia leczenia cyklofosfamidem wiąże się z nieakceptowalną toksycznością RTX powinien stanowić I linię leczenia.</p>
SMC 2013 [64]	RTX	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> RTX jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych z ciężką GPA lub MPA o wysokiej aktywności razem z glikokortykosteroidami, w celu indukcji remisji choroby.</p> <p>RTX rekomendowany jest jedynie u chorych po niepowodzeniu leczenia cyklofosfamidem lub u których stwierdzono przeciwwskazania do standardowej terapii cyklofosfamidem.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
			<b>Uzasadnienie:</b> Wykazano, że stosowanie RTX przez jeden cykl wykazuje nie gorszą skuteczność w porównaniu do stosowania cyklofosfamidem przez 3-6 miesięcy pod względem uzyskania remisji choroby po 6 miesiącach.
CADTH 2012 [52]	RTX	Pozytywna	<b>Rekomendacja:</b> Komisja CADTH pozytywnie rekomenduje finansowanie RTX, jako leku indukującego remisję u chorych z ciężką GPA lub MPA o wysokiej aktywności, u których wykazano silną nietolerancję lub inne przeciwwskazania do stosowania cyklofosfamidem oraz po niepowodzeniu wcześniejszej terapii cyklofosfamidem. <b>Uzasadnienie:</b> W badaniu klinicznym wykazano, że stosowanie RTX wykazuje nie gorszą skuteczność (nie wykazuje także przewagi) w porównaniu do stosowania cyklofosfamidem pod względem uzyskania remisji choroby po 6 miesiącach u chorych z GPA lub MPA o wysokiej aktywności.
HAS 2008 [55]	Metyloprednizolon	Pozytywna	<b>Rekomendacja:</b> Komisja Przejrzystości rekomenduje włączenie metyloprednizolonu na listę leków refundowanych zgodnie ze wskazaniem (martwicze zapalenie naczyń) i dawkowaniem dopuszczonym do obrotu. Wysokość finansowania określono na poziomie 65%. <b>Uzasadnienie:</b> b/d.

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji [52, 55, 57, 64]

### 3.9.4. Polskie zalecenia kliniczne dotyczące leczenia zapalenia naczyń

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych nie odnaleziono wytycznych klinicznych wyznaczających standardy postępowania w leczeniu GPA i MPA. Praktykę kliniczną w Polsce ustalono na podstawie publikacji polskich specjalistów, opisujących aktualne zalecenia postępowania w terapii zapalenia naczyń oraz na podstawie *Podręcznika chorób wewnętrznych*:

- ⊕ artykuł prof. dr hab. n. med. Elżbiety Wiatr (specjalistka chorób płuc i chorób wewnętrznych, kierownik III Kliniki Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie) z roku 2013, dotyczący diagnostyki i leczenia pierwotnego systemowego zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami przeciwcytoplazmatycznymi (ANCA) [51];
- ⊕ artykuł prof. dr hab. med. Witolda Tłustochowicza (Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii, kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii – Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie) z roku 2012, dotyczący praktycznych aspektów

---

postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w układowym zapaleniu naczyń [50];

- ⊕ *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Układowe zapalenia naczyń* z roku 2012, autorstwa prof. dr hab. med. Andrzeja Szczeklika, prof. dr hab. med. Jacka Musiała i dr med. Jana Sznajda pod redakcją dr med. Piotra Gajewskiego [45];
- ⊕ artykuł prof. dr hab. med. Joanny Matuszkiewicz-Rowińskiej (kierownik Katedry i Kliniki Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie) z roku 2008, dotyczący terapii zapaleń naczyń związanych z ANCA [47].

Wspomniane publikacje polskich specjalistów bazują na zagranicznych wytycznych, można więc wnioskować, że zagraniczna praktyka kliniczna jest spójna z polską.

Według polskich opracowań w celu indukcji remisji należy zastosować **cyklofosfamid** p.o. (do 200 mg/dobę) lub i.v. (pulsacyjnie, do 1 200 mg/dobę) [45, 50, 51]. U większości chorych zaleca się jednocześnie profilaktykę zakażenia *Pneumocystis jiroveci* za pomocą kotrimoksazolu. W indukcji zalecane są także glikokortykosteroidy: **prednizon** p.o. lub i.v. w dawce 1 mg/kg/dobę lub jego równoważnik, zazwyczaj przez 1 miesiąc, po którym dawka jest zmniejszana. W ciężkich przypadkach stosuje się **metylprednizolon** i.v. 1 g/dobę, zastosowanie wtedy ma także **plazmafereza** (jako uzupełnienie do leczenia cyklofosfamidem wraz z glikokortykosteroidami). Z kolei w sytuacji, gdy choroba ma postać ograniczoną lub wczesnoukładową stosowany jest **metotreksat wraz z glikokortykosteroidami** [45, 51].

W przypadku wystąpienia oporności na leczenie (jeżeli nie udaje się uzyskać remisji za pomocą leczenia standardowego lub dochodzi do nawrotu choroby) wystarczające może być zwiększenie dawek stosowanych leków immunosupresyjnych (nawroty o łagodnym przebiegu). W przypadku większych nawrotów należy zastosować od początku pełną terapię (wcześniej stosowaną w fazie indukcji remisji) [47].

Można zastosować także **rytuksymab** 375 mg/m<sup>2</sup> p.c./tydzień lub **mykofenolan mofetylu** 2 g/dobę, ale także **immunoglobuliny i.v.** 2 g/kg, **infliksymab** 3-5 mg/kg lub **globulinę antytymocytową**, np. 1,5-2,5 mg/kg/dobę [45, 51].

---

Leczenie podtrzymujące stosowane jest przez co najmniej 24 miesiące po uzyskaniu remisji klinicznej [45]. Ze względu na toksyczność cyklofosfamidu, po uzyskaniu remisji powinien być on zastąpiony innymi lekami [50]. W leczeniu podtrzymującym zaleca się stosowanie: **azatiopryny** 2 mg/kg/dobę, **metotreksatu** 20-25 mg/tydzień, **leflunomidu** 20 mg/dobę lub **mykofenolanu mofetylu**. Ponadto stopniowo **zmniejsza się dawkę glikokortykosteroidów**, aż do ich odstawienia jeśli remisja się utrzymuje [45, 50].

### 3.9.5. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii chorych z GPA lub MPA

W wyniku przeszukania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów, opublikowanych przez AOTM, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w terapii chorych z GPA lub MPA w Polsce:

- ⊕ Opinia Rady Przejrzystości AOTM nr 47/2014 z dnia 24 marca 2014 roku w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budezonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodium w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* [60];
- ⊕ Opinia Rady Przejrzystości AOTM nr 50/2014 z dnia 24 marca 2014 roku w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budezonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* [61];
- ⊕ Opinia Rady Przejrzystości AOTM nr 330/2013 z dnia 2 grudnia 2013 roku w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: *mycophenolas mofetil* w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* [63];
- ⊕ Opinia Rady Przejrzystości AOTM nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 roku w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w zakresie wskazań do stosowania

---

lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* [62];

- ⊕ Opinia Rady Przejrzystości AOTM nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 roku w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* [58];
- ⊕ Uchwała Rady Przejrzystości AOTM nr 199/2012 z dnia 16 lipca 2012 roku w sprawie uzasadnienia opinii nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 roku w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* [65];
- ⊕ Opinia Rady Przejrzystości AOTM nr 46/2012 z dnia 27 marca 2012 roku w sprawie objęcia refundacją mykofenolanu mofetylu w zakresie wskazań: steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń u dorosłych lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* [59].

Opinie lub uchwały wydane przez Radę Przejrzystości AOTM były pozytywne w stosunku do finansowania:

- ⊕ mykofenolanu mofetylu w zakresie wskazań odmiennych niż określone w ChPL m.in. w zapaleniu małych naczyń związanych z ANCA u dorosłych chorych w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do innych leków immunosupresyjnych;
  - ⊕ metotreksatu w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL dotyczących leczenia chorób z autoagresją, których zastosowanie powinno być oparte o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych (układowe zapalenie naczyń można zaliczyć do chorób z autoagresji, ponieważ wśród czynników etiologicznych tej choroby wymienia się podłoże autoimmunizacyjne);
  - ⊕ cyklofosfamidu i azatiopryny w zakresie wskazań do stosowania, dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, w leczeniu chorób
-

autoimmunizacyjnych (wśród wskazań dla cyklofosfamidu, uwzględnionych w ChPL jest GPA, natomiast dla azatiopryny nie ma GPA i MPA);

- ⊕ prednizonu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*, tj. w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż wymienione w ChPL (wśród wskazań dla prednizonu, uwzględnionych w ChPL nie ma GPA lub MPA).

Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu chorych z GPA lub MPA przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w terapii chorych z GPA lub MPA**

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Rada Przejrzystości AOTM 2014 [60]	AZA	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości AOTM uważa za zasadne dalsze refundowanie produktów leczniczych zawierających azatioprynę w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, tj. w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Stosowanie azatiopryny w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych jest standardowym postępowaniem zgodnym z ChPL, ale niektóre jednostki chorobowe nie są w ChPL jednoznacznie wskazane, co może powodować problemy interpretacyjne w zakresie wskazań. Stosowanie azatiopryny jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi, dodatkowo eksperci kliniczni potwierdzają zasadność dalszego jej finansowania.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Rada Przejrzystości AOTM 2014 [61]	CYC	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości AOTM uważa za zasadne dalsze refundowanie produktów leczniczych zawierających cyklofosfamid w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, tj. w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych i amyloidozy.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Cyklofosfamid jest zalecany wyjątkowo w przewlekłych zapaleniach stawów, zwłaszcza powikłanych amyloidozą oraz w układowych chorobach tkanki łącznej. Jego stosowanie jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi, dodatkowo eksperci kliniczni potwierdzają zasadność dalszego finansowania.</p>
Rada Przejrzystości AOTM 2013 [63]	MMF	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości AOTM uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną mykofenolan mofetylu w zakresie wskazań odmiennych niż określone w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i> m.in.: w zapaleniu małych naczyń związanych z ANCA u dorosłych chorych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> odnalezione dowody naukowe, opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe, wskazują na korzyści ze stosowania mykofenolanu mofetylu w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do innych leków immunosupresyjnych. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Rada Przejrzystości AOTM 2013 [62]	AZA, CYC, MTX, prednizon	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, cyklofosfamid, metotreksat i prednizon w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, tj. w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż wymienione w ChPL (AZA, MTX, prednizon), chorób autoimmunizacyjnych (CYC, MTX).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Wymienione substancje czynne były wielokrotnie pozytywnie opiniowane przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. produktów leczniczych. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w ChPL. Ponadto analizując opinie konsultantów krajowych w dziedzinie gastroenterologii oraz reumatologii, oraz dane statystyczne dotyczące pacjentów z chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym, w opinii Rady Przejrzystości nie jest możliwe precyzyjne określenie populacji docelowej pacjentów dla tej grupy leków. Ponadto odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnych poza wskazaniami rejestracyjnymi.</p>



Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Rada Przejrzystości AOTM 2012 [58, 65]	MTX	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania, dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i> leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających metotreksat, dla którego wydano decyzję o objęciu refundacją, pod warunkiem stosowania ww. w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy etyczne międzynarodowych medycznych organizacji i towarzystw naukowych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Leki zawierające metotreksat zgodnie z opiniami krajowych ekspertów oraz według informacji zaczerpniętych z piśmiennictwa znajdują zastosowanie w leczeniu szeregu chorób z autoagresji. Z tego powodu winny być objęte refundacją w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż określone w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>. Warunkiem jest jednak stosowanie ich w poszczególnych chorobach z autoagresji w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.</p>
Rada Przejrzystości AOTM 2012 [59]	MMF	Pozytywna	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>, leków zawierających substancję czynną mykofenolan mofetylu m.in. we wskazaniu: zapalenie naczyń u dorosłych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Opinie ekspertów są zgodne, co do tego, że uzasadnione jest stosowanie mykofenolanu mofetylu w wyżej wymienionym wskazaniu.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie polskich rekomendacji

## 4. Interwencja – RTX+GKS

Rytuksymab (MabThera®) podawany jest w analizowanej populacji w skojarzeniu z GKS. Ze względu na fakt, że GKS są dodatkową terapią, nie będą opisywane szczegółowo. Poniższy opis będzie więc dotyczył charakterystyki opiniowanej technologii medycznej.

Produkt leczniczy MabThera<sup>®</sup> został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 2 czerwca 1998 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited. Lek MabThera<sup>®</sup> dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (fiolka 100 mg rytuksymabu w 10 ml roztworu lub 500 mg rytuksymabu w 50 ml roztworu) lub wstrzykiwań podskórnych (fiolka 1400 mg rytuksymabu w 11,7 ml roztworu) [71]. Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) należy on do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; leki przeciwnowotworowe; pozostałe leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne; rituksimab (kod ATC: L 01 XC 02) [36].

## 4.1. Działanie leku

Rytuksymab to chimeryczne, ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne, wytwarzane metodą inżynierii genetycznej. Lek ten jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1 (immunoglobulina G1) oraz złożone z łańcuchów lekkich i ciężkich mysie sekwencje zmienne. Rytuksymab wiąże się swoiście z przez błonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy (rozpadu) komórek B [71].

## 4.2. Zarejestrowane wskazania

Od 2013 roku rytuksymab w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w celu indukcji remisji u dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (Wegenera) (GPA – ang. *granulomatosis with polyangiitis*) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA – ang. *microscopic polyangiitis*) [25, 71].

Ponadto rytuksymab wskazany jest również w:

- ⊕ terapii wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią;
- ⊕ podtrzymującej terapii chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne;

- ⊕ monoterapii u chorych na nieziarniczne chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii;
- ⊕ leczeniu chorych na chłoniaki nieziarniczne rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon);
- ⊕ w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby;
- ⊕ w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny, w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów [71].

### 4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Produkt leczniczy MabThera<sup>®</sup> powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym dostępny jest sprzęt oraz leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Przed każdym podaniem produktu MabThera<sup>®</sup> należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego oraz przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy) [71].

Poniżej przedstawiono dawkowanie i sposób podawania wspomnianego leku w populacji dorosłych chorych z GPA lub MPA.

Przez 1 – 3 dni przed pierwszym wlewem produktu MabThera<sup>®</sup> zalecane jest dożylnie podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 g na dobę (ostatnią dawkę metyloprednizolonu można podać w dniu wykonania pierwszego wlewu produktu MabThera<sup>®</sup>). Następnie w czasie stosowania produktu MabThera<sup>®</sup> oraz po zakończeniu terapii powinno się doustnie podawać prednizon w dawce 1 mg/kg/dobę (nie należy przekraczać dawki 80 mg/dobę, a dawkę należy stopniowo zmniejszać tak szybko, jak to możliwe w zależności od stanu klinicznego chorego) [71].

Chorzy leczeni produktem MabThera<sup>®</sup> powinni otrzymać kartę ostrzegawczą w przypadku przeprowadzania każdego wlewu. Zalecana dawka wspomnianego leku stosowana do indukcji remisji GPA lub MPA wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (w przypadku chorych

powyżej 65. roku życia nie jest wymagana modyfikacja dawki). Należy ją podawać za pomocą wlewu dożylnego (nie należy podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa) raz w tygodniu przez 4 tygodnie (w sumie 4 wlewy). Zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwko pneumocystozie w czasie i po zakończeniu stosowania produktu MabThera®, według potrzeby [71].

Chorzy powinni być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin. U osób, u których wystąpią reakcje, takie jak: ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub hipoksja, wlew należy natychmiast przerwać. Wlew nie powinien być wznowiany przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych, a także zmian w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Po tym czasie wlew można wstępnie wznowić z szybkością nie większą niż połowa poprzednio zastosowanej. W przypadku ponownego wystąpienia tych samych działań niepożądanych należy rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego z chorych [71].

Działania niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu związane z wlewem zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie szybkości wlewu, którą można ponownie zwiększyć po zmniejszeniu się nasilenia objawów [71].

Zalecana szybkość pierwszej infuzji wynosi 50 mg/godz.; po pierwszych 30 minutach może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz. Kolejne dawki produktu MabThera® można podawać z szybkością początkową 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min. do szybkości maksymalnej 400 mg/godz. [71].

## 5. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Produkt MabThera® w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dorosłych chorych z ciężką, aktywną GPA i MPA. Jako potencjalne komparatory, zostaną więc przedstawione technologie stosowane wyłącznie na etapie indukcji remisji choroby.

Aktualną praktykę kliniczną w Polsce zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych wytycznych i rekomendacji, publikacji polskich specjalistów, a także rekomendacji AOTM.

Powszechnie stosowanym leczeniem indukującym remisję jest **cyklofosfamid (p.o. lub i.v.)** podawany wraz z glikokortykosteroidami, jest on standardową terapią. Nawroty choroby

wymagają zastosowania od początku pełnej terapii indukującej, przy czym indukcję prowadzi się tak, jak poprzednio, czyli ponownie stosuje się cyklofosfamid. W Polsce cyklofosfamid (kod ATC: L 01 AA 01) dostępny jest pod nazwą handlową Endoxan® w postaci tabletek drażowanych lub roztworu do infuzji. Wskazanie obejmuje m.in. GPA. Lek jest finansowany w Polsce ze środków publicznych. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA (ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybonukleinowy). Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz rozerwanie wiązań krzyżowych DNA-białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega faza G2, jednak działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego [5, 13, 28].

Glikokortykosteroidy, takie jak **prednizon** (kod ATC: H 02 AB 07), **prednizolon** (kod ATC: H 02 AB 06) lub **metryloprednizolon** (kod ATC: H 02 AB 04) są wskazywane w analizowanej populacji do stosowania w terapii skojarzonej. W Polsce leki te dostępne są w postaci m.in. tabletek pod nazwami handlowymi, np. Encorton®, Encortolon® oraz Metypred®. Prednizon nie posiada wskazania w analizowanej populacji, finansowany jest jednak ze środków publicznych we wskazaniach pozarejestacyjnych, m.in. w chorobach autoimmunizacyjnych – w przypadkach innych niż wymienione w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*. Prednizolon także nie posiada wskazania w analizowanej populacji, a finansowanie we wskazaniach pozarejestacyjnych nie obejmuje GPA lub MPA. Z kolei metyloprednizolon wskazany jest m.in. w chorobach autoimmunologicznych i jest w Polsce finansowany ze środków publicznych. Działanie glikokortykosteroidów polega na wiązaniu się z receptorami cytoplazmatycznymi. Zespół steroid-receptor jest transportowany do jądra komórkowego, gdzie wiąże się z DNA i zmienia transkrypcję genów szeregu różnych białek. Glikokortykosteroidy hamują więc syntezę jednych, a indukują syntezę innych białek [1, 4, 10, 13, 28].

**Metotreksat** i **mykofenolan mofetylu** są terapiami, które mogą być stosowane w celu indukcji remisji u osób z chorobą o udowodnionej niskiej aktywności oraz u osób, u których nie występuje ryzyko uszkodzenia narządów. Metotreksat (kod ATC: L 01 BA 01 lub L 04 AX 03) w Polsce dostępny jest w postaci roztworu do iniekcji (np. Ebetrexat®) lub w postaci tabletek (np. Metotab®). Lek ten wskazany jest m.in. w chorobach autoimmunizacyjnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, jednak finansowany jest także we wskazaniach pozarejestacyjnych, m.in. w chorobach autoimmunizacyjnych innych

niż określone w *Charakterystyce produktu leczniczego*. Mechanizm działania metotreksatu w chorobach autoimmunizacyjnych nie jest jednoznacznie wyjaśniony; najprawdopodobniej związany jest z immunosupresyjnym działaniem leku. Natomiast mykofenolan mofetylu (kod ATC: L 04 AA 06) dostępny jest w Polsce w postaci m.in. kapsułek (np. Cellcept<sup>®</sup>) lub tabletek (także powlekanych, np. Limfocept<sup>®</sup>). Lek wskazany jest w profilaktyce ostrego odrzucenia przeszczepów, a finansowane wskazania pozarejestacyjne obejmują m.in. choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności. Opisywana substancja jest estrem kwasu mykofenolowego, który jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. W związku z tym, że proliferacja limfocytów T i B jest wybitnie uzależniona od syntezy *de novo* puryn, podczas gdy inne rodzaje komórek mogą wykorzystywać szlaki alternatywne, cytostatyczne działanie kwasu mykofenolowego na limfocyty jest silniejsze niż na inne komórki [1, 9, 13, 28].

U chorych, u których uzyskano niską aktywność choroby, ale nie stwierdzono remisji, należy rozważyć dożylne podanie **immunoglobulin** w celu osiągnięcia remisji. Immunoglobuliny do podawania donaczyniowego (kod ATC: J 06 BA 02) dostępne są w Polsce w postaci roztworu do infuzji (np. Flebogamma DIF<sup>®</sup>). Wskazanie obejmuje niedobory immunologiczne i wiele innych. Immunoglobuliny dożylne rozliczane są w ramach świadczenia „leczenie przetoczeniami immunoglobulin” wg Zarządzenia Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Mechanizm działania w innych przypadkach niż leczenie substytucyjne nie został jeszcze w całości zbadany, lecz wiadomo, że obejmuje on modulację immunologiczną [7, 13, 28, 43].

Z kolei u chorych, u których utrzymuje się aktywna postać choroby, mimo optymalnego leczenia, należy rozważyć podanie np. **białek antytymocytowych** lub **infliksymbu**. Białka antytymocytowe (kod ATC: L 04 AA) dostępne są w Polsce w postaci roztworu do infuzji (np. Atgam<sup>®</sup>). Wskazanie obejmuje profilaktykę odrzucenia przeszczepu oraz leczenie niedokrwistości anaplastycznej. Białka antytymocytowe prawdopodobnie mogą być finansowane w ramach leczenia szpitalnego – Jednorodne Grupy Pacjentów. Mechanizm działania polega na redukcji liczby krążących limfocytów zależnych od grasicy. Z kolei infliksymbab (kod ATC: L 04 AB 02) dostępny jest w Polsce także w postaci roztworu do infuzji (np. Inflectra<sup>®</sup>). Lek ten wskazany jest w reumatoidalnym zapaleniu stawów, chorobie Crohna, wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, zeszywniającym zapaleniu stawów

kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniu stawów oraz w łuszczycy. W Polsce lek ten nie jest finansowany poza wskazaniami. Infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF $\alpha$ <sup>13</sup>, co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF $\alpha$  [8, 13, 37].

**Wymiana osocza** zalecana jest u chorych z przebiegającym upośledzeniem funkcji nerek o ciężkim nasileniu lub z zagrożeniem życia (np. krwawienie z dróg oddechowych). Procedura ta, rozliczana jest w ramach świadczenia „plazmaferesa lecznicza wraz z hospitalizacją” wg Zarządzenia Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [43].

## 6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Standardową terapią indukującą remisję choroby w GPA lub MPA jest obecnie cyklofosfamid w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. Nawroty choroby wymagają zastosowania od początku pełnej terapii indukującej, przy czym indukcję prowadzi się tak, jak poprzednio, czyli ponownie stosuje się cyklofosfamid wraz z glikokortykosteroidami. Terapią alternatywną dla rytuksymabu jest więc cyklofosfamid w skojarzeniu z glikokortykosteroidami.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [32] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [40] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

---

<sup>13</sup> ang. *Tumor Necrosis Factor* – czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów

Cyklofosfamid p.o. jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. GPA) oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym obejmującym m.in. choroby autoimmunizacyjne (zawiera się w tym wskazaniu MPA). Z kolei glikokortykosteroidy, takie jak prednizon czy metyloprednizon także są finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu m.in. choroby autoimmunizacyjne [28].

Cyklofosfamid i.v. oraz prednizon mogą być finansowane w ramach leczenia szpitalnego – Jednorodne Grupy Pacjentów.

Na podstawie przedstawionej w powyższym rozdziale analizy stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla rytuksymabu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną oraz finansowanymi w Polsce są **cyklofosfamid p.o. oraz i.v. w skojarzeniu z glikokortykosteroidami (dalej zwane skrótowo CYC+GKS)**.

## 6.1. Komparatory – CYC p.o./i.v.+GKS

Wskazanymi w analizie klinicznej komparatorami są CYC p.o. lub i.v. w skojarzeniu z GKS. Ze względu na fakt, że GKS są dodatkową terapią, stosowaną także w skojarzeniu z opiniowaną technologią medyczną, nie będą opisywane szczegółowo. Poniższy opis będzie więc dotyczył charakterystyki cyklofosfamidu.

Cyklofosfamid jest substancją czynną produktu Endoxan®. Lek został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 1 września 1993 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Baxter Polska Sp. z o. o. [5, 6] Cyklofosfamid dostępny jest w postaci drażetek w dawce 50 mg oraz w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, zawierającego 200 mg/fiolkę lub 1000 mg/fiolkę [36].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) cyklofosfamid należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; leki przeciwnowotworowe; leki alkilujące; analogi iperytu azotowego, cyklofosfamid, kod ATC: L 01 AA 01 [36].

### 6.1.1. Działanie leku

Cyklofosfamid to lek cytostatyczny z grupy oksazafosforyn, spokrewniony pod względem chemicznym z iperytem azotowym. Jego działanie cytotoksyczne oparte jest na interakcji



między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. W wyniku alkilacji następuje fragmentacja łańcuchów DNA oraz rozerwanie wiązań krzyżowych DNA-białko. Stężenie leku we krwi po podaniu dożylnym jest równe stężeniu po podaniu doustnym [5, 6].

### 6.1.2. Zarejestrowane wskazania

Cyklofosfamid stosowany jest w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w terapii GPA, a także:

- ⊕ ostrej lub przewlekłej białaczki limfoblastycznej/limfocytowej oraz białaczki szpikowej;
- ⊕ chłoniaka złośliwego (choroba Hodgina, chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi);
- ⊕ litych guzów złośliwych (rak jajnika, sutka, drobnokomórkowy rak płuca, neuroblastoma, mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowany u dzieci, kostniakomięsak) [5].

Cyklofosfamid przyjmowany jest także jako lek immunosupresyjny w przypadku przeszczepów organów, jako bodziec warunkujący przed alogenicznym przeszczepem szpiku kostnego w przypadku ciężkiej anemii aplastycznej oraz wspomnianych wcześniej ostrych białaczkach lub przewlekłej białaczki szpikowej [5, 6].

### 6.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Endoxan® powinien być stosowany jedynie przez lekarzy, którzy mają doświadczenie w jego stosowaniu [5, 6].

Podane poniżej zalecenia dawkowania głównie odnoszą się do stosowania cyklofosfamidu w monoterapii. W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów przed kolejnymi cyklami leczenia. Dawka powinna być ustalana dla każdego chorego indywidualnie [5, 6].

W leczeniu długotrwałym podaje się 3 – 6 mg/kg masy ciała (120 – 240 mg/m<sup>2</sup> p. c.) na dobę. W terapii przerywanej 10 – 15 mg/kg masy ciała (400 – 600 mg/m<sup>2</sup> p. c.) w 2 – 5 – dniowych odstępach. W przypadku przerywanego podawania dużych dawek (20 – 40 mg/kg masy ciała/800 – 1600 mg/m<sup>2</sup> p. c.) i większych lek ten podaje się co 21 – 28 dni [5, 6].

Cykle terapii przerywanej mogą być powtarzane co 3 – 4 tygodnie. Czas trwania leczenia, a także odstępy między kolejnymi cyklami ustala się w zależności od wskazań,

zastosowanego schematu chemioterapii skojarzonej, stanu ogólnego chorego, wyników badań laboratoryjnych oraz wyników morfologii krwi [5, 6].

W przypadku zahamowania czynności szpiku kostnego należy zmniejszyć dawki cyklofosfamidu zgodnie z wytycznymi podanymi w poniższej tabeli.

**Tabela 5.**  
**Wytyczne dotyczące zmniejszenia dawek w przypadku supresji szpiku kostnego**

Liczba leukocytów/ $\mu$ l	Liczba płytek krwi/ $\mu$ l	Dawka
> 4 000	> 100 000	100% wyliczonej dawki
2 500 – 4 000	50 000 – 100 000	50% wyliczonej dawki
< 2 500	< 50 000	Odłożenie leczenia do czasu normalizacji lub indywidualizacja terapii

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Endoxan®* [5, 6]

Terapia skojarzona z innymi lekami mielosupresyjnymi może wymagać dostosowania dawki. Szczególnie zaleca się podawanie najmniejszej dawki leku cytostatycznego. W przypadku równocześnie stosowanych leków cytotoksycznych należy odnosić się do odpowiedniej tabeli dostosowywania dawkowania do odpowiedniej liczby krwinek na początku cyklu [5, 6].

W przypadku występowania u chorego niewydolności nerek lub wątroby należy zmniejszyć dawkę. Przy stężeniu bilirubiny 3,1 do 5 mg/100 ml dawka powinna być zmniejszona o 25%. Gdy wskaźnik filtracji kłębuszkowej spadnie poniżej 10 ml/min., dawka powinna być zmniejszona o 50% [5, 6].

Czas trwania wlewu, w zależności od objętości, wynosi od 30 minut do 2 godzin [6].

Ze względu na kumulację cyklofosfamidu w organizmie chorego, maksymalna liczba cykli indukcji z zastosowaniem CYC p.o. jest ograniczona do 1-2 (co odpowiada maksymalnej dawce skumulowanej 20-30 gramów) [19, 27, 31].

## 7. Analiza systemu refundacji

Cyklofosfamid p.o. i i.v. oraz glikokortykosteroidy, takie jak metyloprednizolon, prednizon i prednizolon są finansowane ze środków publicznych w Polsce. Leki te znajdują się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia*

żywnościowych oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r., regulowanym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. (dalej nazywanym Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych) [28] lub są finansowane w ramach kontraktowania świadczeń dotyczących warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, regulowanych Zarządzeniem Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r.

Cyklofosfamid p.o. finansowany jest w ramach leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (zarejestrowane wskazania, m.in. GPA oraz wiele wskazań pozarejestacyjnych, m.in. choroby autoimmunizacyjne) [28].

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące finansowania cyklofosfamidu p.o. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz wskazaniach pozarejestacyjnych, m.in. chorobach autoimmunizacyjnych.

**Tabela 6.**  
**Szczegóły dotyczące finansowania cyklofosfamidu ze środków publicznych w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz wskazaniach pozarejestacyjnych, m.in. chorobach autoimmunizacyjnych**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Cyclophosphamidum	Endoxan®, drażetki, 50 mg	50 draż.	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki alkilujące – cyklofosfamid	72,36	75,98	88,08	Ryczałt (bezpłatnie w przypadku nowotworów złośliwych)

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [28]

Cyklofosfamid i.v. może być finansowany w ramach lecznictwa szpitalnego – Jednородne Grupy Pacjentów, kod grupy D55 (ziarniniaki, choroby płuc alergiczne i z autoimmunizacji) wg Zarządzenia Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [43].

Metylprednizolon, prednizon i prednizolon finansowane są w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, m.in. w chorobach autoimmunologicznych.

Metylprednizolon wskazany jest m.in. w chorobach autoimmunologicznych i jest w Polsce finansowany ze środków publicznych. Prednizon nie posiada wskazania w analizowanej populacji, finansowany jest jednak ze środków publicznych we wskazaniach pozarejestacyjnych, m.in. w chorobach autoimmunizacyjnych – w przypadkach innych niż wymienione w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*. Prednizon także nie posiada wskazania w analizowanej populacji, a finansowanie we wskazaniach pozarejestacyjnych obejmuje m.in. choroby autoimmunizacyjne, jednak u dzieci [28].

W związku z powyższym, poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące finansowania jedynie metyloprednizolonu i prednizonu w chorobach autoimmunologicznych.

**Tabela 7.**  
**Szczegóły dotyczące finansowania metyloprednizolonu i prednizonu ze środków publicznych w Polsce w chorobach autoimmunologicznych**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Methylprednisolonum	Depo-Medrol®, zawieszina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiolka 1 ml	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego – glikokortykoidy – metyloprednizolon – postaci o przedłużonym uwalnianiu	10,53	11,06	14,77	50%
	Medrol®, tabl., 4 mg	30 tabl. (blis.)	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – metyloprednizolon	6,5	6,83	8,03	Ryczałt
	Medrol®, tabl., 16 mg	50 tabl. (blis.)		33,48	35,15	43,94	
	Meprelon®, tabl., 8 mg	30 szt.		11,02	11,57	15,64	
	Meprelon®, tabl., 4 mg	30 tabl.		5,51	5,79	8,03	
	Meprelon®, tabl., 16 mg	30 tabl.		22,03	23,13	29,49	
	Metypred®, tabl., 4 mg	30 tabl.		6,46	6,78	8,03	
Metypred®, tabl., 16 mg	30 tabl.	24,51	25,74	32,1			

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Prednisonum	Encorton®, tabl., 1 mg	20 tabl.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison	7,56	7,94	1,18	Ryczałt
	Encorton®, tabl., 5 mg	20 tabl.		9,72	10,21	5,92	
	Encorton®, tabl., 5 mg	100 tabl.		22,46	23,58	29,62	
	Encorton®, tabl., 10 mg	20 szt.		16,2	17,01	11,85	
	Encorton®, tabl., 20 mg	20 szt.		21,6	22,68	23,7	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [28]

Prednizolon – tak jak cyklofosfamid i.v. może być finansowany w ramach leczenia szpitalnego – Jednorodne Grupy Pacjentów, kod grupy D55 (ziarniniaki, choroby płuc alergiczne i z autoimmunizacji) wg Zarządzenia Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [43].

Rytuksymab finansowany jest obecnie w Polsce w ramach:

- ⊕ dwóch programów lekowych: w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym oraz w leczeniu chłoniaków złośliwych;
- ⊕ chemioterapii w wielu wskazaniach;
- ⊕ leczenia szpitalnego – Jednorodne Grupy Pacjentów [28, 43].

Wnioskowanym sposobem finansowania rytuksymabu jest *Program lekowy leczenia aktywnej postaci GPA i MPA przy wykorzystaniu substancji czynnej rytuksymab (ICD-10 M31.3, M31.8)*, którego projekt został załączony do wniosku.

## 8. Przegląd systematyczny

### 8.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Przeszukano także strony internetowe EMA i FDA w celu uzupełnienia danych z badań odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej.

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa rytuksymabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, FDA oraz URPLW MiPB.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

## 8.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■, ■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 8.3.2 i 8.4.2.

## 8.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

### 8.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy z GPA lub MPA) oraz interwencji badanej (rytuksymab). W bazach

Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż publikacje w tej bazie są pogrupowane pod względem metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazach Medline oraz The Cochrane Library zastosowane deskryptory to: odpowiednio *All fields* i *All text*, czyli nieograniczające zakresu wyszukiwania. Z kolei w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ab (ang. *abstract* – streszczenie), ti (ang. *title* – tytuł), ot (ang. *original title* – tytuł oryginalny), kw (ang. *key word* – słowa kluczowe) oraz tn (ang. *trade name* – nazwa handlowa). Zastosowanie tych deskryptorów umożliwiło doprecyzowanie zakresu wyszukiwania. W bazie The Cochrane Library w I etapie przeglądu nie uwzględniono danych z bazy CENTRAL (ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library), gdyż zawiera ona wyłącznie badania pierwotne.

W bazie CRD prowadzono czułe wyszukiwanie z użyciem nazw substancji czynnej interwencji badanej (rytuksymab), nazwy handlowej (MabThera<sup>®</sup>) oraz populacji (chorzy z zapaleniem naczyń).

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.4.

### **8.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>14</sup> z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem*

---

<sup>14</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [11]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania,

---

MZ w sprawie minimalnych wymagań [32]). które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z GPA (ziarniniakowość z zapaleniem naczyń) lub MPA (mikroskopowe zapalenie naczyń), nieleczeni wcześniej rytuksymabem, u których stwierdzono:
  - chorobę uogólnioną lub ciężką, czyli przebiegającą z zagrożeniem funkcji zajętych narządów (tj. nerek, układu nerwowego, płuc, serca, przewodu pokarmowego) lub z zagrożeniem życia;
  - wysoką aktywność choroby;
  - nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję (cyklofosamid wraz z glikokortykosteroidami);
- ⊕ **interwencja:** indukcja remisji rytuksymabem 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. we wlewie dożylnym w skojarzeniu z glikokortykosteroidami;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. inne zapalenie naczyń, tj. zespół Churga i Strauss, czy zapalenie naczyń ograniczone do nerek;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. terapia podtrzymująca;
- ⊕ **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne.



### 8.3.3. Badania włączone

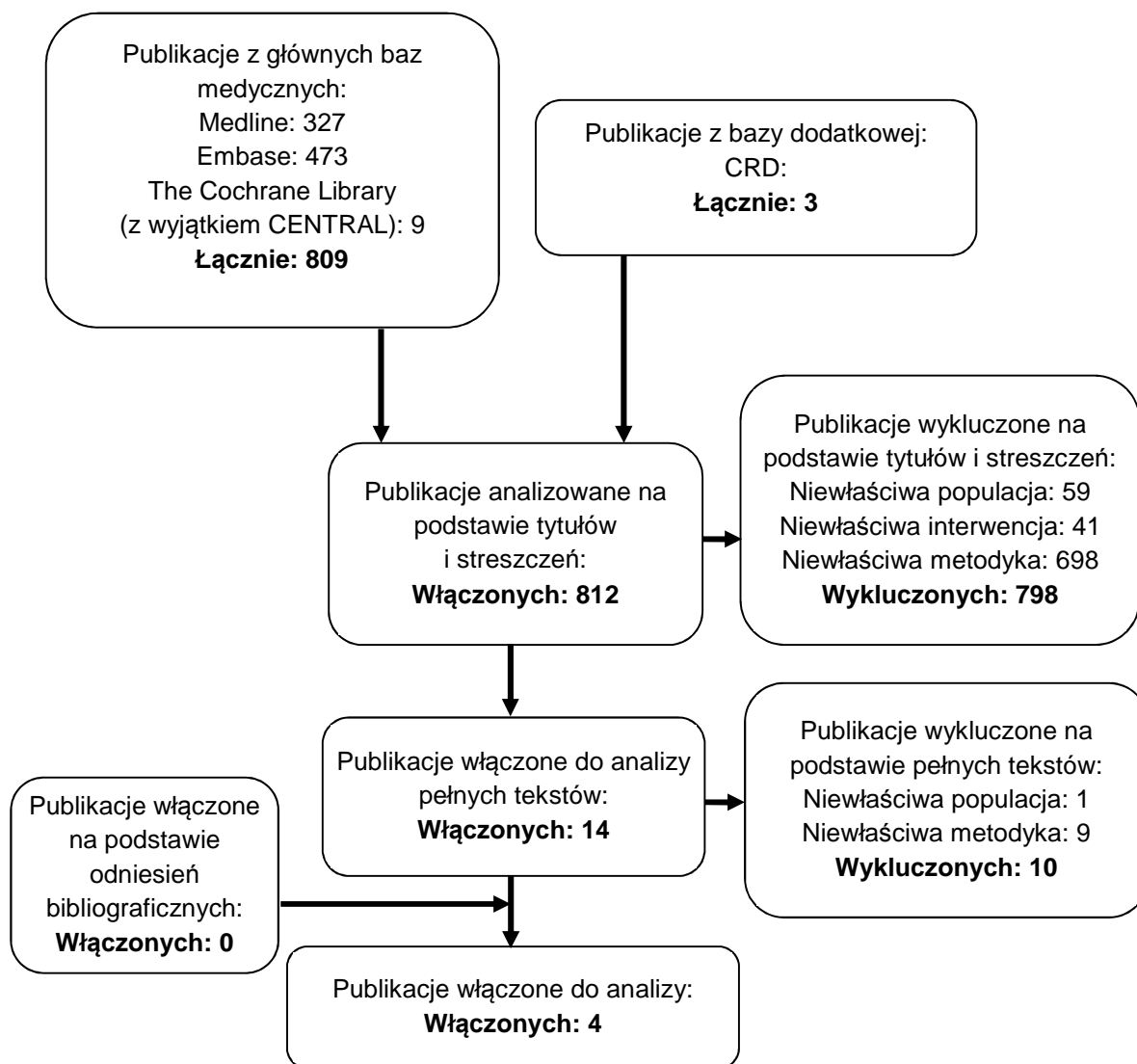
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 809 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono 3 publikacje.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 przeglądy systematyczne (publikacje *Murgia 2014* [67], *Silva-Fernández 2014* [69], *Lee 2008* [66] oraz *Ramos-Casals 2008* [68]) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 8.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) oraz spełniające kryteria Cook. Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 8.8., a pełna ich ocena krytyczna w rozdziale 12.5. Pomimo tego, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż przeglądy te dotyczyły zastosowania rytuksymabu u chorych z chorobami autoimmunologicznymi lub z zapaleniem naczyń związanym z ANCA, co stanowiło szerszą populację w stosunku do populacji docelowej analizowanej w ramach niniejszego opracowania.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych (i dodatkowej) bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz) (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.7.

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

---

## 8.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

W I etapie przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań, które mogłyby stanowić podstawę niniejszej analizy. Odnaleziono przeglądy systematyczne dotyczyły zastosowania rytuksymabu u chorych ze schorzeniami autoimmunologicznymi lub z zapaleniem naczyń związanym z ANCA, czyli w szerszej populacji chorych w stosunku do populacji docelowej analizowanej w ramach niniejszego opracowania. W związku z powyższym przeprowadzono kolejny etap wyszukiwania, opisany szczegółowo w niniejszym rozdziale.

### 8.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 8.4.2). W The Cochrane Library uwzględniano jedynie bazę CENTRAL, w której zebrane są tylko badania pierwotne. Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 8.3.1.

Na stronach EMA oraz URPLW MiPB zastosowano czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej. Na stronie FDA zawężono obszar wyszukiwania do populacji chorych z zapaleniem naczyń celem zwiększenia swoistości strategii.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla rytuksymabu w indukcji remisji u chorych z GPA lub MPA, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku w analizowanej populacji.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami lub badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wybranymi komparatorami. Zakładano także odnalezienie badań jednoramiennych dla analizowanej technologii medycznej.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne jak i badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

---

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.4.

### 8.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań odnalezionych w bazach głównych:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z GPA lub MPA, nieleczeni wcześniej rytuksymabem, u których stwierdzono:
  - chorobę uogólnioną lub ciężką, czyli przebiegającą z zagrożeniem funkcji zajętych narządów (tj. nerek, układu nerwowego, płuc, serca, przewodu pokarmowego) lub z zagrożeniem życia;
  - wysoką aktywność choroby;
  - nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję (cyklofosfamid wraz z glikokortykosteroidami);
- ⊕ **interwencja:** indukcja remisji rytuksymabem 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. we wlewie dożylnym w skojarzeniu z glikokortykosteroidami;
- ⊕ **komparator:**
  - cyklofosfamid p.o. lub i.v.;
  - brak w przypadku badań jednoramiennych;
  - dowolny w przypadku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego;
- ⊕ **punkty końcowe:**
  - podczas selekcji badań z grupą kontrolną na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;

- w przypadku badań jednoramiennych włączano punkty końcowe dotyczące wyłącznie jakości życia oraz bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramiennie przeprowadzone na co najmniej 10 chorych spełniających pozostałe kryteria (ocena jakości życia i bezpieczeństwa analizowanej interwencji<sup>15</sup>), publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### Kryteria wykluczenia badań odnalezionych w bazach głównych:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. inne zapalenie naczyń, tj. zespół Churga i Strauss, czy zapalenie naczyń ograniczone do nerek;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. terapia podtrzymująca remisję;
- ⊕ **komparator:**
  - inny niż wyżej wymieniony;
  - nie dotyczy w przypadku badań jednoramiennych oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego;
- ⊕ **punkty końcowe:**
  - nie dotyczy w przypadku badań z grupą kontrolną<sup>16</sup>;
  - inne niż wyżej wymienione w przypadku badań jednoramiennych;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne, opisy przypadków, badania jednoramiennie przeprowadzone na mniej niż 10 chorych spełniających pozostałe kryteria (nie uwzględniano pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną), publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

<sup>15</sup> Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatorów

<sup>16</sup> Punkty końcowe nie stanowiły kryterium wykluczenia badań na poziomie abstraktów, ani pełnych tekstów, jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe jak również mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakokinetyka) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa

W celu uzupełnienia danych z badań odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej przeszukano także strony internetowe EMA i FDA.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie z Wytycznymi AOTM, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe. Bazy przeszukano dla opiniowanej interwencji, poszukiwano informacji dotyczącej niezależnej oceny bezpieczeństwa rytuksymabu lub informacji konfrontujących RTX ze wskazanymi komparatorami. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### **Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa:**

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z GPA lub MPA, nieleczeni wcześniej rytuksymabem, u których stwierdzono:
  - chorobę uogólnioną lub ciężką, czyli przebiegającą z zagrożeniem funkcji zajętych narządów (tj. nerek, układu nerwowego, płuc, serca, przewodu pokarmowego) lub z zagrożeniem życia;
  - wysoką aktywność choroby;
  - nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję (cyklofosamid wraz z korynkosteroidami);
- ⊕ **interwencja:** rytuksymab 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. we wlewie dożylnym w skojarzeniu z glikokortykosteroidami);
- ⊕ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim;

#### **Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych:**

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. inne zapalenie naczyń, tj. zespół Churga i Strauss, czy zapalenie naczyń ograniczone do nerek;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;

- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.;
- ⊕ **metodyka:** inne niż wyżej wymienione.

### 8.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 833 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 20 publikacje;
- ⊕ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 48 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, w której odnaleziono 23 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 13 publikacji, z czego:

- ⊕ 6 publikacji dotyczyło jednego badania randomizowanego porównującego rytuksymab w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. z cyklofosfamidem p.o. w dawce 2 mg/kg m.c./dobę – badanie RAVE (publikacje: Stone 2010 [80], Miloslavsky 2013 [76], Specks 2013 [78], EMA 2013 [72], FDA 2013 [73] oraz Geetha 2014 [74]);
- ⊕ 4 publikacje dotyczyły badań jednoramiennych, w tym:
  - 2 badania obserwacyjne dotyczyły chorych z GPA lub MPA (publikacje Keogh 2006 [75] oraz Stasi 2006 [79]);
  - 2 badania (1 obserwacyjne i 1 eksperymentalne) dotyczyły chorych z GPA (publikacje Calich 2014 [70] oraz Miloslavsky 2014 [77]);
- ⊕ 3 publikacje zawierające dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa: ChPL MabThera® [71], URPLW MiPB 2013a [81] i URPLW MiPB 2013b [82] (dane zaczerpnięto także z dokumentu FDA 2013, jednak ten sam dokument został wymieniony wyżej w źródłach do badania RAVE).

---

Wymienione wyżej publikacje zostaną przedstawione następująco:

Główna analiza:

- ⊕ skuteczność: randomizowane badanie *RAVE* oraz jednoramienne badanie *Keogh 2006*;
- ⊕ bezpieczeństwo: badanie *RAVE* (wyłącznie częstość zgonów) oraz jednoramienne badania *Calich 2014*, *Miloslavsky 2014*, *Keogh 2006* oraz *Stasi 2006*.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa:

- ⊕ badanie *RAVE* (zdarzenia niepożądane; danych tych nie przedstawiono w głównej analizie ze względu na to, że dane przedstawiono w populacji ogółem, bez wyszczególnienia chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii);
- ⊕ specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w: *ChPL MabThera®*, *FDA 2013*, *URPLWMIPB 2013a* oraz *URPLWMIPB 2013b*.

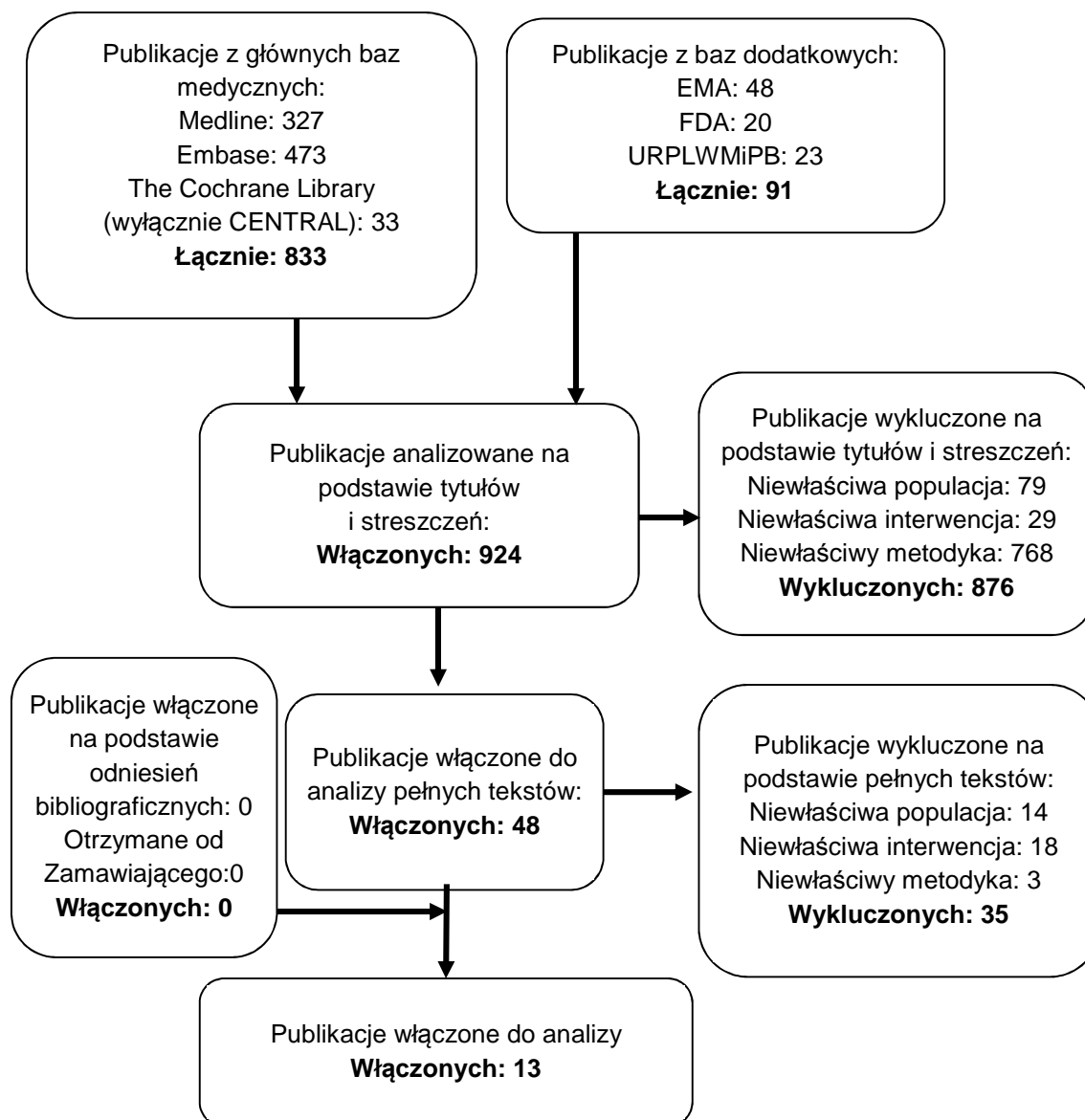
W trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 6 rekordów opisujących badania kliniczne, w tym 2 zakończone (nieopublikowane), 2 w trakcie rekrutacji chorych, jedno badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych oraz jedno badanie przed rozpoczęciem rekrutacji. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 12.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione na diagramie PRISMA, przedstawionym na rysunku poniżej (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 12.7.

---



**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

## 8.5. III etap przeglądu

W II etapie przeglądu systematycznego nie odnaleziono dowodów naukowych konfrontujących RTX+GKS względem CYC p.o.+GKS, które uwzględniałyby dane dla jakości życia, a dane dla profilu bezpieczeństwa uznano za niewystarczające. Ponadto, nie odnaleziono badań bezpośrednich umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa RTX+GKS względem CYC i.v.+GKS.

W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeglądu.

### 8.5.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania obejmującą słowa kluczowe dla populacji docelowej (chorzy z GPA lub MPA) oraz komparatora (cyklofosfamid). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż publikacje w tej bazie są pogrupowane pod względem metodyki. W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie Embase w celu ograniczenia liczby wyników w zapytaniu dotyczącym populacji docelowej zastosowano deskryptory odnoszące się do: abstraktu, tytułu, oryginalnego tytułu i słów kluczowych, w zapytaniu dotyczącym interwencji uwzględniono dodatkowo deskryptor odnoszący się do nazwy handlowej, natomiast w zapytaniu dotyczącym metodyki, uwzględniono dodatkowo deskryptor odnoszący się do metodyki publikacji. W bazach Medline i The Cochrane Library nie stosowano ograniczenia poprzez deskryptory, a wyszukiwanie dotyczyło wszystkich pól.

Zakładanym celem III etapu przeglądu było odnalezienie:

- ⊕ jednoramiennych badań klinicznych, w których oceniano zastosowanie CYC p.o. lub i.v.+GKS u dorosłych chorych z GPA lub MPA i których wyniki można zestawić z wynikami badań jednoramiennych, włączonych w II etapie przeglądu;
- ⊕ badań randomizowanych, umożliwiających pośrednie porównanie RTX+GKS względem CYC i.v.+GKS w analizowanej populacji;

- ⊕ badań obserwacyjnych z grupą kontrolną dla CYC i.v.+GKS w grupie chorych z GPA lub MPA, umożliwiających zestawienie wyników dla CYC i.v.+GKS z wynikami badań jednoramiennych, włączonych na II etapie przeglądu.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 12.3.

## 8.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

### Kryteria włączenia badań odnalezionych w bazach głównych:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy z GPA lub MPA, nieleczeni wcześniej rytuksymabem, u których stwierdzono:
  - chorobę uogólnioną lub ciężką, czyli przebiegającą z zagrożeniem funkcji zajętych narządów (tj. nerek, układu nerwowego, płuc, serca, przewodu pokarmowego) lub z zagrożeniem życia;
  - wysoką aktywność choroby;
  - nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję (cyklofosfamid wraz z glikokortykosteroidami);
- ⊕ **interwencja:** indukcja remisji cyklofosfamidem podawanym doustnie lub dożylnie w skojarzeniu z glikokortykosteroidami;
- ⊕ **komparator:**
  - CYC podawany inaczej niż w interwencji w przypadku badań RCT (poszukiwane porównanie CYC p.o. vs CYC i.v.).
  - dowolny w przypadku badań obserwacyjnych;
  - brak w przypadku badań jednoramiennych;
- ⊕ **punkty końcowe:**
  - wspólne z badaniami odnalezionymi w II etapie przeglądu;

- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne: badania randomizowane (wyłącznie w przypadku porównania CYC p.o. vs CYC i.v.), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ekstrakcja pojedynczego ramienia z badania), badania jednoramienne przeprowadzone na co najmniej 10 chorych spełniających pozostałe kryteria (ocena skuteczności i bezpieczeństwa), publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### Kryteria wykluczenia badań odnalezionych w bazach głównych:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. inne zapalenie naczyń, tj. zespół Churga i Strauss, czy zapalenie naczyń ograniczone do nerek;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. terapia podtrzymująca remisję;
- ⊕ **komparator:**
  - inny niż wyżej wymieniony;
  - nie dotyczy w przypadku badań jednoramiennych i obserwacyjnych;
- ⊕ **punkty końcowe:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne, opisy przypadków, badania jednoramienne przeprowadzone na mniej niż 10 chorych spełniających pozostałe kryteria, badania randomizowane dotyczące innego porównania niż CYC p.o. vs CYC i.v.; publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

### 8.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 917 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Z bazy The Cochrane Library uwzględniono jedynie wyniki z zakładki dotyczącej badań klinicznych (CENTRAL).

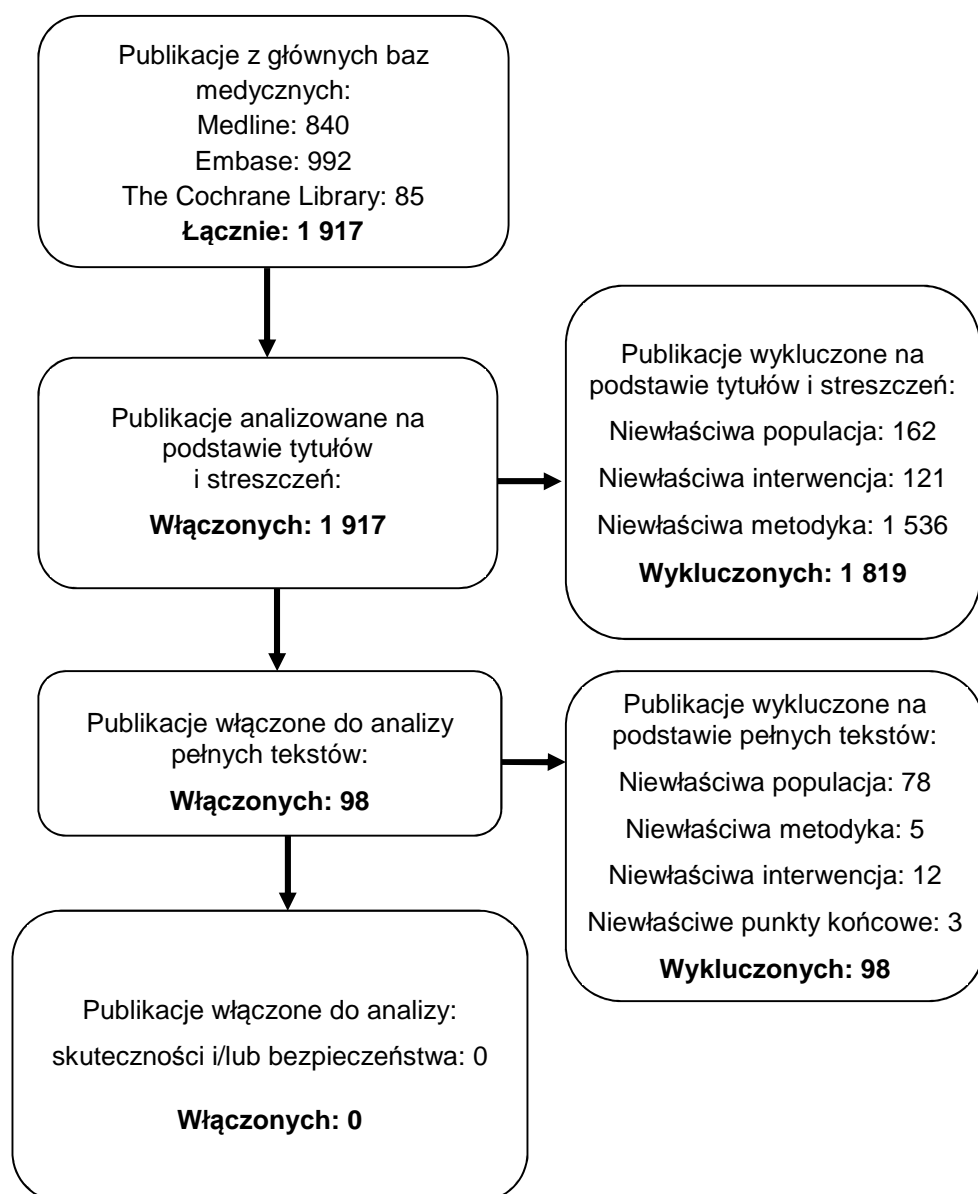
Do analizy pełnych tekstów włączono 98 publikacji. W toku analiz pełnych tekstów do analizy nie włączono żadnego badania, ponieważ nie spełniały one przyjętych *a priori* kryteriów włączenia.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie

PRISMA (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku (Rozdział 12.7).

### Rysunek 3.

**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [29]

---

## 8.6. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [11]. W załączniku 12.8 (Tabela 32) przedstawiono opis kryteriów.

Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [16]. Badania obserwacyjne oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [42], a badania jednoramienne w skali NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [30]. W załączniku 12.8 przedstawiono wzory skal (Tabela 33, Tabela 34 i Tabela 35).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [14] (wzór skali w Tabela 36 w załączniku 12.8).

## 8.7. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz komparatora, z którym możliwe było wykonanie porównania oceniono wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2013. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie całkowitej remisji choroby) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*).

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym

---

podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 8.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Źródło: opracowanie własne

## 8.8. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy, zostały one wskazane w rozdziale powyżej (Rozdział 8.3.3) (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Włączone do analizy przeglądy systematyczne to: *Murgia 2014*, *Silva-Fernández 2014*, *Lee 2008* oraz *Ramos-Casals 2008*.

Trzy z czterech odnalezionych przeglądów spełniają 5 na 5 możliwych kryteriów systematyczności Cook (publikacje *Murgia 2014*, *Silva-Fernández 2014* oraz *Lee 2008*), natomiast publikacja *Ramos-Casals 2008* spełniała 4 na 5 możliwych kryteriów. Wszystkie przeglądy zostały zakwalifikowane do kategorii IB wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Celem przeglądów *Murgia 2014* i *Silva-Fernández 2014* była analiza aktualnych dowodów naukowych dotyczących stosowania leków biologicznych w leczeniu układowego zapalenia naczyń, celem przeglądu *Lee 2008* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych metod leczenia układowego zapalenia naczyń związanego z ANCA, natomiast celem przeglądu *Ramos-Casals 2008* była ocena aktualnych dowodów na zastosowanie leków biologicznych w leczeniu chorób autoimmunologicznych. W ramach przeglądu *Murgia 2014* przeszukana została baza Medline (do czerwca 2014), w przeglądzie *Ramos-Casals 2008* także przeszukano bazę Medline (styczeń 1990 – grudzień 2007), w przeglądzie *Lee 2008* przeszukano zarówno bazę Medline oraz bazę Embase (2002 – maj 2007), a w przeglądzie *Silva-Fernández 2014* przeszukano bazy Medline, Embase oraz *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (do kwietnia 2013 roku), włączano również abstrakty konferencyjne (od 2011 do 2013 roku).

W przeglądach włączonych do niniejszej analizy opisywano różne terapie, stosowane w leczeniu układowego zapalenia naczyń, m.in.: antagoniści TNF alfa (etanercept, infliksymab), rytuksymab, substancje zmniejszające stężenie limfocytów T (terapia anty – CD52, globulina antytymocytowa, przeszczep komórek macierzystych krwi), niespecyficzne leki immunosupresyjne (mykofenolan mofetylu, leflunomid, 15-dezoksypergualina), immunoglobuliny dożylnie, wymiana osocza, cyklofosfamid. Bezpośrednio porównano RTX z cyklofosfamidem, infliksymabem oraz azatiopryną (*Murgia 2014*, *Silva-Fernández 2014*). W przeglądzie *Murgia 2014* wszyscy chorzy w badaniu konfrontującym RTX względem infliksymabu jednocześnie otrzymywali inne leki immunosupresyjne, a badanie konfrontujące RTX względem azatiopryny jest dostępne tylko w formie abstraktu konferencyjnego.



---

Natomiast w przeglądzie *Silva-Fernández 2014* porównanie z infliksymabem oraz azatiopryną przeprowadzono w populacjach, nie spełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy (w przypadku infliksymabu w grupie nowozdiagnozowanych chorych, a porównanie z azatiopryną w grupie chorych, dla których nie podano danych umożliwiających ocenę ciężkości choroby).

W przeglądach *Murgia 2014* oraz *Silva-Fernández 2014* przedstawiono 1 badanie RCT dotyczące porównania RTX+GKS z CYC+GKS oraz 2 badania jednoramienne dotyczące stosowania RTX+GKS u chorych, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. W pozostałych dwóch przeglądach przedstawiono jedynie 2 badania jednoramienne spełniające kryteria interwencji oraz populacji, uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

W przedstawionych przeglądach autorzy publikacji wnioskują, że RTX+GKS może być zalecany u wybranych chorych na układowe zapalenie naczyń odporne na standardową terapię lub gdy stosowanie CYC+GKS nie jest wskazane (*Silva-Fernández 2014*) oraz, że redukcja liczby limfocytów B przy pomocy RTX+GKS może być korzystną metodą uzyskiwania remisji (publikacja *Lee 2008*). Według autorów przeglądu *Ramos-Casals 2008* RTX+GKS powinien być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu chorób autoimmunologicznych układowych w przypadku oporności na terapię standardową. Autorzy publikacji *Murgia 2014* podkreślają, że RTX+GKS może być z powodzeniem stosowany zwłaszcza u młodych chorych w celu zachowania płodności oraz osób starszych, które nie tolerują innych leków cytotoksycznych.

W odnalezionych przeglądach zwraca się uwagę na niewielką liczbę dostępnych badań RCT, a także na konieczność przeprowadzenia dalszych badań randomizowanych na dużej próbie w celu pełnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków, zalecanych w terapii układowego zapalenia naczyń, m. in. RTX+GKS.

W analizowanych przeglądach systematycznych włączone były badania, które odnaleziono w II etapie przeglądu systematycznego w niniejszej analizie, przeglądy nie uwzględniały jednak wszystkich dostępnych badań dla analizowanego problemu zdrowotnego. Ponadto, przeglądy te dotyczyły zastosowania rytuksymabu u chorych ze schorzeniami autoimmunologicznymi i z zapaleniem naczyń związanym z ANCA, czyli w szerszej populacji chorych w stosunku do populacji docelowej analizowanej w ramach niniejszego opracowania. Uznano zatem, że bardziej zasadne jest wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie RTX+GKS na podstawie badań pierwotnych.

---

Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku (Rozdział 12.5).

## 8.9. Włączone badania pierwotne

### 8.9.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono 5 badań pierwotnych, w tym: jedno badanie randomizowane (*RAVE*) oraz 4 badania jednoramienne (*Calich 2014, Miloslavsky 2014, Keogh 2006 i Stasi 2006*). W badaniu *RAVE* (publikacje: *EMA 2013, FDA 2013, Geetha 2014, Miloslavsky 2013, Specks 2013, Stone 2010*) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo RTX+GKS względem CYC p.o.+GKS, natomiast w pozostałych badaniach oceniano RTX+GKS.

W badaniu *RAVE* większość wyników dotyczących bezpieczeństwa przedstawiono dla całej badanej populacji (prawie 50% stanowili nowozdiagnozowani chorzy), a tylko dla częstości występowania zgonów opisano wyniki oddzielnie dla podgrupy chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii. W związku z powyższym dane z badania *RAVE* dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa. W ramach głównej analizy skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono wyniki z badania *RAVE*, które zostały przedstawione dla podgrupy chorych po niepowodzeniu poprzedniego leczenia oraz wyniki z badań jednoramiennych.

Badanie *RAVE* jest badaniem wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym i maskowanym, w którym zastosowano dwa podejścia do testowanej hipotezy: *non-inferiority* dla pierwszorzędowego punktu końcowego (osiągnięcie całkowitej remisji choroby) oraz *superiority* dla pozostałych punktów końcowych. W skali Jadad badaniu przyznano maksymalną liczbę punktów. Okres obserwacji chorych wynosił 18 miesięcy (faza indukcji remisji 6 miesięcy, następnie faza podtrzymania remisji) – **w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki nie tylko dla fazy indukcji remisji, ale także dla fazy podtrzymującej, celem weryfikacji długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.** Badaną populację we wspomnianym RCT stanowili chorzy nowozdiagnozowani lub po niepowodzeniu poprzedniej terapii, z ciężką postacią aktywnego GPA lub MPA. Grupa badana przyjmowała RTX+GKS, natomiast kontrolna CYC p.o.+GKS (w przypadku wystąpienia całkowitej remisji między 3 – 6 miesiącem, CYC p.o. zamieniano na AZA). Dodatkowo wszyscy uczestnicy badania dostawali PLC (w grupie badanej imitujące CYC p.o./AZA, a w grupie kontrolnej imitujące RTX), premedykację (difenhydraminę,

---

acetaminofen) oraz leczenie wspomagające w celu profilaktyki infekcji i osteoporozy, **jednakże dla większej przejrzystości niniejszej analizy grupa badana będzie dalej schematycznie nazywana RTX+GKS, a kontrolna CYC+GKS.**

Pozostałe badania pierwotne włączone do niniejszej analizy są jednoramienne, prospektywne (*Miloslavsky 2014, Keogh 2006, Stasi 2006*) lub retrospektywne (*Calich 2014*). W skali NICE badania oceniono na 4 (*Stasi 2006*), 5 (*Keogh 2006*) lub 6 punktów (*Calich 2014, Miloslavsky 2014*), natomiast w skali NOS badaniom obserwacyjnym przyznano po 6 gwiazdek (badanie *Miloslavsky 2014* jest badaniem eksperymentalnym, więc nie oceniano go w skali NOS). Okres obserwacji we wspomnianych badaniach wynosił od ok. 10,7 do ok. 34,2 miesięcy (podobnie jak w badaniu *RAVE* uwzględniono, nie tylko fazę indukcji remisji, ale także jej podtrzymanie; wyniki dla obydwu faz przedstawiono łącznie, bez oddzielnych danych dla fazy indukcji remisji; w związku z powyższym analitycy w niniejszym raporcie zdecydowali się na przedstawienie danych dla obydwu faz łącznie, by potwierdzić długotrwałą skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji).

We wszystkich badaniach jednoramiennych chorzy otrzymywali w fazie indukcji remisji RTX+GKS, a w większości dodatkowo premedykację (metyloprednizolon, paracetamol, difenhydramina, meperydyna, antagoniści receptora serotoniny) oraz leki, stosowane w ramach profilaktyki zakażeń lub inne niż RTX leki immunosupresyjne (badanie *Calich 2014*).

Szczegółową charakterystykę badań pierwotnych włączonych do analizy zamieszczono w załączniku (rozdział 12.6).

### **8.9.2. Punkty końcowe**

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

W badaniu *RAVE* uwzględniono wszystkie analizowane punkty końcowe (w celu wykazania skuteczności i bezpieczeństwa RTX+GKS), przedstawione dla chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii, a w przypadku bezpieczeństwa dodatkowo dla wszystkich badanych chorych, ponieważ jedynie dla zgonów podano wyniki dla chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii.

Natomiast w badaniach jednoramiennych uwzględniono profil bezpieczeństwa (badania: *Miloslavsky 2014, Calich 2014, Keogh 2006* oraz *Stasi 2006*) i jakość życia chorych (badanie *Keogh 2006*), ponieważ tylko te punkty końcowe spełniały kryteria włączenia do niniejszej

---

---

analizy (w przypadku badań jednoramiennych włączano tylko dane dotyczące jakości życia i bezpieczeństwa).

---

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ **skuteczność:**
  - badanie *RAVE*
    - całkowita remisja choroby – oceniana w czasie 6, 12 i 18 miesięcy od randomizacji;
    - nawrót choroby – oceniany w czasie 6, 12 i 18 miesięcy od randomizacji;
    - zaostrzenie objawów choroby – oceniane w czasie 6 miesięcy od randomizacji;
  - badanie *Keogh 2006*
    - jakość życia – oceniana przy pomocy kwestionariusza SF – 36 na początku badania i po 12 miesiącach;
- ⊕ **bezpieczeństwo:**
  - badanie *RAVE*
    - zgony – oceniane w czasie 18 miesięcy od randomizacji;
  - badania jednoramienne
    - profil bezpieczeństwa – oceniany w czasie ok. 34,2 miesięcy (badanie *Calich 2014*), 10,7 miesięcy (badanie *Miloslavsky 2014*), 12 miesięcy (badanie *Keogh 2006*) lub 33,5 miesięcy (mediana, badanie *Stasi 2006*);
- ⊕ **dotatkowa analiza bezpieczeństwa:**
  - badanie *RAVE*
    - profil bezpieczeństwa oceniany w czasie 6 i 18 miesięcy oraz ok. 3 lat w grupie RTX+GKS i ok. 2,8 lat w grupie CYC+GKS.

Ponieważ populacja, dla której przedstawiono dane dotyczące profilu bezpieczeństwa w badaniu *RAVE*, obejmowała także nowozdiagnozowanych chorych (prawie 50% w obydwu grupach), wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa, opisane w tym badaniu umieszczono w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 9).

Tabela 9.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań: *RAVE*, *Calich 2014*, *Keogh 2006* oraz *Stasi 2006*

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
<i>RAVE</i>	<b>Całkowita remisja choroby</b>	<p>Całkowita remisja choroby definiowana była jako wynik w <b>skali BVAS/WG</b> (ang. <i>the Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegeners' Granulomatosis</i>) równy 0 i brak konieczności stosowania glikokortykosteroidów po 6 miesiącach od randomizacji.</p> <p>Skala BVAS/WG jest zwalidowanym narzędziem, składającym się z 9 modułów (punktacja od 0 do 63). Służy do oceny aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie w zapaleniu naczyń związanym z ANCA w ciągu ostatnich 28 dni.</p>	Wystąpienie całkowitej remisji choroby świadczy o skuteczności leczenia.	Nie odnaleziono danych nt. istotności klinicznej tego punktu końcowego. Można jednak podejrzewać, że jest on <b>istotny klinicznie</b> , ponieważ całkowita remisja choroby wiąże się z możliwością zmniejszenia dawek, a docelowo odstawienia stosowanego leczenia, co jest znaczące dla chorych.
	<b>Nawrót choroby</b>	<p><u>Nawrót choroby</u> zdefiniowano, jako ponowne wystąpienie choroby, czyli zwiększenie wyniku w <b>skali BVAS/WG</b> do &gt;1 po wystąpieniu remisji.</p> <p><u>Nawrót choroby o ciężkim nasileniu</u> stwierdzano, gdy w skali BVAS/WG przyznano punkty za główne objawy.</p>	Wystąpienie nawrotu choroby świadczy o nieskuteczności leczenia.	Nie odnaleziono danych nt. istotności klinicznej tego punktu końcowego. Można jednak podejrzewać, że jest on <b>istotny klinicznie</b> , ponieważ nawrót choroby po wystąpieniu remisji wiąże się z potrzebą ponownego zastosowania terapii indukującej remisję, co jest znaczące dla chorych.
	<b>Zaostrzenie objawów choroby</b>	<p><u>Zaostrzenie objawów choroby</u> było definiowane, jako wzrost wyniku w <b>skali BVAS/WG</b> o co najmniej 1 punkt po pierwszym miesiącu terapii, niezależnie od tego, czy remisja została osiągnięta (remisja definiowana jest jako BVAS/WG=0 niezależnie od konieczności przyjmowania GKS).</p> <p><u>Zaostrzenie objawów choroby o ciężkim nasileniu</u> definiowane było jako wynik w skali BVAS/WG co najmniej 3 lub obecność co najmniej 1 dużego objawu (gangrena skórna, zapalenie twardówki, wysięk siatkówkowy/krwawienie z siatkówki, neurosensoryczna utrata słuchu, niedokrwienie krezki, krwawienie z pęcherzyków płucnych, obecność czerwonych krwinek w moczu, wzrost stężenia kreatyniny o 30% powyżej</p>	Wystąpienie zaostrzenia objawów choroby świadczy o nieskuteczności leczenia.	Nie odnaleziono danych nt. istotności klinicznej tego punktu końcowego. <b>Prawdopodobnie nie jest to istotny klinicznie punkt końcowy</b> , jednakże można podejrzewać, że wpływa na istotny klinicznie punkt końcowy, którym jest jakość życia.

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		wartości na początku badania, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zmiany chorobowe w obrębie rdzenia kręgowego, udar mózgu spowodowany zapaleniem naczyń, porażenie nerwów czaszkowych, czuciowa neuropatia obwodowa, motoryczne zapalenie pojedynczego nerwu multipleksu) po okresie, w którym wynik w skali BVAS/WG poprawił się lub po wystąpieniu remisji, czyli wynik w skali BVAS/WG=0.		
Keogh 2006	Jakość życia	<p>Jakość życia oceniano przy pomocy <b>kwestionariusza SF – 36</b> (ang. <i>Short Form Health Survey</i>) wersja 2. Chorzy samodzielnie wypełniali kwestionariusz podczas każdej wizyty.</p> <p>Kwestionariusz SF – 36 jest wielofunkcyjnym, krótkim formularzem, oceniającym zdrowie psychiczne i fizyczne chorego na podstawie 36 pytań, pogrupowanych w 8 domen, tj. dolegliwości bólowe, ogólna percepcja zdrowia, zdrowie psychiczne, sprawność fizyczna, ograniczenie aktywności z powodu problemów emocjonalnych, ograniczenie aktywności z powodu zdrowia fizycznego, funkcjonowanie społeczne oraz vitalność. Chorzy mogą uzyskać od 0 do 100 punktów [41].</p> <p>W badaniu przedstawiono dane w postaci współczynników z – score, obliczonych na podstawie norm dla populacji ogólnej USA, porównujących jakość życia na początku badania i po 12 miesiącach.</p>	Im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia chorego.	Jakość życia jest <b>istotnym klinicznie</b> punktem końcowym w terapii GPA i MPA. Nie odnaleziono danych dot. istotnej klinicznie zmiany w tym kwestionariuszu w populacji chorych z zapaleniem naczyń związanym z ANCA. Odnaleziono natomiast informację, że minimalną istotną klinicznie zmianą wyniku kwestionariusza SF – 36 w innej chorobie autoimmunologicznej (wykwit pęcherzowy) są 2 punkty w przypadku wyniku poniżej 40 punktów lub 3 punkty w przypadku co najmniej 40 punktów [18]. Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że zbliżona zmiana może być istotna klinicznie także w innych chorobach autoimmunologicznych, w tym w GPA i MPA.
<b>Bezpieczeństwo</b>				
RAVE	Profil bezpieczeństwa	Według Cochrane Handbook [15] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Zdarzenia/działania niepożądane są istotne klinicznie.

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Zdarzenie niepożądane</b> zdefiniowano jako wystąpienie lub pogorszenie niepożądanego lub niezaplanowanego objawu, wyniku laboratoryjnego, wyniku radiologicznego lub stanu chorobowego, który jest tymczasowo powiązany z zastosowaniem leku (niezależnie od opinii na temat związku z zastosowanym lekiem). Zdarzenia niepożądane były odnotowywane w trakcie trwania badania. Jeżeli zdarzenie nie ustąpiło w momencie zakończenia przez danego chorego badania, chory był obserwowany do momentu ustąpienia zdarzenia lub do maksymalnie 30 dni. Po roku od pierwszej przyjmowanej dawki RTX chorzy zgłaszali się na wizytę kontrolną. Jeśli w kolejnym okresie obserwacji w badaniu (w 18 miesiącu) chory nie pojawił się na wizycie lub został zakwalifikowany do zmiany leczenia (ang. <i>cross-over</i>) konieczne było przeprowadzenie niezaplanowanej dodatkowe wizyty w 21. miesiącu badania.</p> <p><b>Ciężkie zdarzenie niepożądane</b> definiowano jako zdarzenie, występujące niezależnie od dawki, które wskazuje na istotne zagrożenie, przeciwwskazania lub środki ostrożności, m. in.: zgon (zgon w trakcie lub do roku od zakończenia badania, niezależnie od opinii na temat związku z zastosowanym leczeniem), zagrożenie życia (zdarzenie niepożądane, które w opinii badacza naraża chorego na bezpośrednie ryzyko wystąpienia zgonu z powodu reakcji, która u danego chorego wystąpiła), hospitalizacja lub jej przedłużenie, trwała lub znacząca niesprawność/niewydolność, wady wrodzone, zdarzenie wymagające interwencji, aby zapobiec trwałej niesprawności lub uszkodzeniu. Istotne zdarzenie medyczne, które nie musi prowadzić do zgonu, zagrażać życiu czy wymagać hospitalizacji, może być rozważane jako ciężkie, gdy, na podstawie odpowiedniej oceny medycznej, może stanowić zagrożenie dla chorego oraz wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej, aby zapobiec jednemu z punktów końcowych wspomnianych powyżej. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano</p>		



Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>od momentu wyrażenia zgody na udział w badaniu do 30 dni po jego zakończeniu lub do 30 dni po przedterminowym zakończeniu badania.</p> <p><b>Stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych</b> (ang. <i>severity</i>) oceniano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 3.0; nasilenie zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach: 1 – łagodne; 2 – umiarkowane; 3 – ciężkie; 4 - zagrażający życiu lub okaleczające; 5 – śmiertelne. W przeciwieństwie do wytycznych CTCAE <u>wszystkie</u> zdarzenia niepożądane były zgłaszane i oceniane pod kątem nasilenia, niezależnie od ich możliwego związku z progresją choroby czy leczeniem.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem</b> był oceniany przez lokalnego badacza lub specjalistę ds. bezpieczeństwa także wg kryteriów CTCAE:</p> <p>Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</p> <p>Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</p> <p>Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</p> <p>Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</p> <p>Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</p> <p><b>Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania</b> zostały wyselekcjonowane przez zespół badawczy badania RAVE oraz przez FDA. Do zdarzeń wybranych zostały zaliczone takie jak: zgony (niezależnie od powodu), nowotwory, leukopenia i trombocytopenia w co najmniej 2. stopniu nasilenia, zakażenia w co najmniej 3. stopniu nasilenia, krwotoczne zapalenie pęcherza związane ze stosowanym lekiem, żylna choroba zakrzepowo-</p>		

Badanie	Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p><i>Calich 2014, Miloslavsky 2014, Keogh 2006, Stasi 2006</i></p>		<p>zatorowa, udar mózgu, hospitalizacja oraz reakcje związane z infuzją prowadzące do przerwania dalszego leczenia.</p>		
		<p>Według Cochrane Handbook [15] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>W badaniu <i>Calich 2014</i> zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu definiowane były jako zdarzenia, prowadzące do wystąpienia hospitalizacji lub zastosowania dożylnego antybiotyku. Przewlekłe infekcje definiowane były jako infekcje, trwające ponad 3 miesiące i wymagające przepisania wielu cykli antybiotyków. Nie odnaleziono danych wg jakich kryteriów oceniano stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych (np. neutropenia 4. stopnia). Można jedynie przypuszczać, że na podstawie kryteriów CTCAE, opisanych powyżej.</p> <p>W badaniu <i>Miloslavsky 2014</i> zdarzenia niepożądane klasyfikowano wg kryteriów CTCAE, opisanych powyżej.</p> <p>W badaniu <i>Stasi 2006</i> przedstawiono dane dotyczące działań niepożądanych, a w badaniu <i>Keogh 2006</i> dotyczące zdarzeń niepożądanych bez podziału na stopień nasilenia czy ciężkość zdarzeń/działań.</p>		

Źródło: opracowanie własne

## 8.10. Ocena skuteczności RTX+GKS względem CYC+GKS

W ramach oceny skuteczności analizie poddano jedno badanie randomizowane – *RAVE* (publikacje: *Geetha 2014*, *Miloslavsky 2013*, *Specks 2013*, *Stone 2010*) pod względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ całkowita remisja choroby;
- ⊕ nawrót choroby;
- ⊕ zaostrzenie objawów choroby.

Przedstawiono wyniki dla punktów końcowych, dla których dostępne były dane dla podgrupy chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii. Nie opisano natomiast danych dla badanej populacji ogółem, ponieważ uwzględniała ona wysoki odsetek nowozdiagnozowanych chorych (populacja ta nie spełnia kryteriów włączenia do analizy).

Należy podkreślić, że wyniki po 12 oraz po 18 miesiącach dotyczą oceny skuteczności nie tylko w indukcji remisji, ale także w czasie, kiedy remisja była podtrzymywana.

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu *RAVE* testowano hipotezę *non-inferiority*. Aby uznać RTX+GKS za terapię nie gorszą niż CYC+GKS, dolna granica 95% CI<sup>17</sup> dla różnicy między grupą badaną a kontrolną musiała wynosić od -20 do 0% po 6, 12 lub 18 miesiącach oraz punkt końcowy musiał osiągnąć co najmniej 40% chorych w grupie kontrolnej (jeżeli wynik dla RTX+GKS był niższy, niż dla CYC+GKS); w przypadkach innych niż wyżej opisane hipoteza *non-inferiority* była odrzucana.

W przypadku, gdy różnica między grupą badaną a kontrolną wynosiła więcej niż -20% (dla wartości bezwzględnej) uznano terapię RTX+GKS za gorszą od terapii CYC+GKS.

Aby uznać RTX+GKS za terapię lepszą niż CYC+GKS (*superiority*) w indukowaniu całkowitej remisji, dolna granica 95% CI dla różnicy między grupą badaną a kontrolną musiała wynosić więcej niż 0% oraz dolna granica 95% CI w grupie leczonej RTX+GKS powinna wynosić co najmniej 50%.

---

<sup>17</sup> dane z głównej publikacji *Stone 2010*; natomiast w załączniku do publikacji *Stone 2010* oraz w publikacji *Specks 2013* podano inną wartość – 95% CI; przyczyna rozbieżności nie jest znana

**Należy zaznaczyć, że warunki przyjęcia lub odrzucenia opisywanej hipotezy były określone dla populacji ITT, nie zaś dla podgrupy, którą uwzględniono w niniejszej analizie. Autorzy raportu EMA (EMA 2013) analizują podany punkt końcowy przyjmując hipotezę *superiority* dla podgrup. W niniejszej analizie zastosowano podejście analogiczne do podejścia w raporcie EMA 2013. Za przyjęciem hipotezy *superiority* w przypadku interpretowania wyników dla podgrupy chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii przemawia także fakt, że autorzy badania RAVE wspominają, iż potrzeba co najmniej 100 chorych w każdej z grup, aby potwierdzić hipotezę *non-inferiority* z 83% mocą statystyczną.**

W przypadku pozostałych punktów końcowych autorzy badania RAVE testowali hipotezę *superiority*.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. wystąpienia całkowitej remisji choroby), gdy wartość parametru RD jest wyższa niż 0 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 0 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, dla wystąpienia całkowitej remisji choroby u chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii parametr OR wyniósł 2,76 (95% CI: 1,23; 6,20). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych RTX+GKS jest 2,76 razy większa niż w grupie kontrolnej w danym okresie obserwacji (w tym wypadku w czasie 6 miesięcy).

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,25 (95% CI: 0,06; 0,43), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 25% większe w grupie leczonej RTX+GKS niż w grupie otrzymującej CYC+GKS. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 4 (95% CI: 3; 17), co oznacza, że należy poddać 4 chorych leczeniu RTX+GKS zamiast zastosować CYC+GKS, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek całkowitej remisji choroby u chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii w czasie 6 miesięcy. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji, co oznacza, że RTX+GKS ma duży wpływ na całkowitą remisję chorych.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. nawrotu choroby o ciężkim nasileniu) wartość parametru RD wynosząca poniżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla wystąpienia nawrotu choroby o ciężkim nasileniu w czasie 6 miesięcy parametr OR wyniósł 0,09 (95% CI: 0,01; 0,75). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w czasie 6 miesięcy w grupie leczonej RTX+GKS stanowi 9% tej szansy w grupie przyjmującej CYC+GKS.

Wartość parametru RD wynosiła -0,16 (95% CI: -0,27; -0,05), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 16% niższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie na korzyść RTX+GKS.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 20), co oznacza, że należy podać 7 chorym interwencję badaną zamiast kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku nawrotu choroby o ciężkim nasileniu w czasie 6 miesięcy. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji, co oznacza, że RTX+GKS ma duży wpływ na wystąpienie nawrotu choroby o ciężkim nasileniu.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD i NNT zamieszczono w rozdziale powyżej (Rozdział 8.7).

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się poniżej.

### **8.10.1. Całkowita remisja choroby**

Zakładanym celem badania *RAVE* było udowodnienie, że RTX+GKS jest terapią nie gorszą niż CYC+GKS w indukowaniu remisji. Jednakże w związku z tym, że w analizie uwzględniano jedynie wyniki dla podgrupy z badania *RAVE*, a warunki wspomnianej hipotezy były określane dla populacji ITT, w niniejszym opracowaniu wyniki analizowano tak jak przy podejściu *superiority*.

Istotnie statystycznie więcej chorych leczonych RTX+GKS w porównaniu do chorych leczonych CYC+GKS uzyskało całkowitą remisję choroby w ciągu 6 i 12 miesięcy trwania badania. Przewagę grupy badanej nad grupą kontrolną po 6 miesiącach leczenia odnotowano również po dostosowaniu wyniku do typu ANCA oraz ośrodka badawczego.

Brak istotnych statystycznie różnic między grupami zaobserwowano po 18 miesiącach trwania badania, należy jednak mieć na uwadze, że wynik jest na granicy istotności statystycznej. W podgrupie chorych z zajętejmi nerkami także nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami, niezależnie od okresu obserwacji. Być może jest to spowodowane ponad dwukrotnie niższą liczbą chorych, dla których możliwe było przedstawienie tych danych.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**

**Częstość występowania całkowitej remisji choroby na podstawie badania RAVE (publikacje Geetha 2014, Specks 2013 oraz Stone 2010)**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Liczba chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję choroby – u chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii									
RAVE (Stone 2010)	6 m-cy	34 (66,7)	51	21 (42,0)	50	2,76 (1,23; 6,20)	0,25 (0,06; 0,43)	4 (3; 17)	TAK
RAVE (Specks 2013)**	12 m-cy	25 (49,0)	51	12 (24,0)	50	3,04 (1,30; 7,12)	0,25 (0,07; 0,43)	4 (3; 15)	TAK
	18 m-cy	19 (37,3)	51	10 (20,0)	50	2,38 (0,97; 5,82)	0,17 (-0,0004; 0,35)	n/d	NIE
Liczba chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję choroby – u chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii po dostosowaniu wyniku do typu ANCA oraz ośrodka badawczego									
RAVE (Stone 2010)	6 m-cy	b/d	51	b/d	50	1,40 (1,03; 1,91)	b/d	b/d	TAK p=0,03*
Liczba chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję choroby – u chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii, z zajętejmi nerkami									
RAVE (Geetha 2014)	6 m-cy	18*** (72,0)	25	10*** (52,6)	19	2,31 (0,66; 8,11)	0,19 (-0,09; 0,48)	n/d	NIE
	12 m-cy	12*** (48,0)	25	5*** (26,3)	19	2,58 (0,71; 9,37)	0,22 (-0,06; 0,50)	n/d	NIE
	18 m-cy	10*** (40,0)	25	5*** (26,3)	19	1,87 (0,51; 6,83)	0,14 (-0,14; 0,41)	n/d	NIE

\*dane podano w publikacji

\*\*w wyniku dla 12 m-cy uwzględniano tylko chorych, u których wystąpiła całkowita remisja choroby po 6 m-cach, a dla 18-cy tylko tych chorych, u których wystąpiła całkowita remisja choroby po 12 m-cach

\*\*\*dane obliczono na podstawie odsetka i N podanych w publikacji

Źródło: opracowanie własne

## 8.10.2. Nawrót choroby

Na podstawie badania *RAVE* stwierdzono, że u chorych leczonych RTX+GKS istotnie statystycznie rzadziej obserwowano pojawienie się nawrotu choroby o ciężkim nasileniu w porównaniu do chorych leczonych CYC+GKS po 6 i 12 miesiącach. Brak istotnych statystycznie różnic między grupami zaobserwowano po 18 miesiącach trwania badania. Wyniki zostały przedstawione także jako wskaźnik nawrotów (liczba nawrotów w przeliczeniu na pacjento-miesiąc).

Szczegółowe dane zostały przedstawione poniżej (Tabela 11).

Dokonano również szacunkowego wyliczenia liczby chorych, u których w trakcie do 400 dni możliwe było zaobserwowanie nawrotu choroby po uzyskaniu całkowitej remisji. Na jego podstawie nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną zarówno u wszystkich chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii jak i w podgrupie chorych z GPA oraz dodatnim mianem przeciwciał p3-ANCA.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 12).

**Tabela 11.**

**Częstość występowania nawrotu choroby o ciężkim nasileniu na podstawie badania *RAVE* (publikacja *Specks 2013*)**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	RTX+GKS			CYC+GKS			OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	Liczba nawrotów /pacjento-miesiąc	n (%)	N	Liczba nawrotów /pacjento-miesiąc				
Liczba chorych, u których nastąpił nawrót choroby o ciężkim nasileniu – u chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii											
<i>RAVE</i> ( <i>Specks 2013</i> )	6 m-cy	1 (2,0)	51	0,004	9 (18,0)	50	0,034	0,09 (0,01; 0,75)	-0,16 (-0,27; -0,05)	7 (4; 20)	TAK
	12 m-cy	7 (13,7)	51	0,014	15 (30,0)	50	0,033	0,37 (0,14; 1,01)	-0,16 (-0,32; -0,005)	7 (4; 200)	TAK
	18 m-cy	13 (25,5)	51	0,018	17 (34,0)	50	0,027	0,66 (0,28; 1,57)	-0,09 (-0,26; 0,09)	n/d	NIE

Źródło: opracowanie własne

Tabela 12.

**Częstość występowania nawrotu choroby po całkowitej remisji w podziale na czas, jaki upłynął od osiągnięcia całkowitej remisji na podstawie badania RAVE (publikacja Specks 2013) – dane estymowane**

Badanie (publikacja)	Czas, jaki upłynął od osiągnięcia całkowitej remisji choroby [dni]	RTX+GKS		CYC+GKS		IS*
		n (%)	N	n (%)	N	
Szacowana liczba chorych, u których zaobserwowano nawrót choroby po całkowitej remisji						
RAVE (Specks 2013)	100	3 (8,1)	37	5 (16,1)	31	NIE p=0,88
	200	11 (29,7)	37	11 (35,5)	31	
	300	16 (43,2)	37	15 (48,4)	31	
	400	33 (89,2)	37	28 (90,3)	31	
Szacowana liczba chorych, u których zaobserwowano nawrót choroby po całkowitej remisji – podgrupa chorych z GPA oraz dodatnim mianem przeciwciał p3-ANCA						
RAVE (Specks 2013)	100	2 (6,9)	29	5 (21,7)	23	NIE p=0,47
	200	9 (31,0)	29	10 (43,5)	23	
	300	12 (41,4)	29	13 (56,5)	23	
	400	27 (93,1)	29	21 (91,3)	23	

\*dane podane w publikacji, nie sprecyzowano jednak, dla którego czasu podano p-wartości

Źródło: opracowanie własne

### 8.10.3. Zaostrzenie objawów choroby

W grupie chorych leczonych RTX+GKS istotnie rzadziej obserwowano zaostrzenie objawów choroby oraz ciężkie zaostrzenie objawów choroby w porównaniu do chorych leczonych CYC+GKS w 6-miesięcznym analizowanym okresie trwania badania przy uwzględnieniu jedynie tych, u których w trakcie pierwszego miesiąca badania choroba miała postać ustabilizowaną. Warto zwrócić uwagę na fakt, iż w grupie badanej nie zaobserwowano żadnego przypadku ciężkiego zaostrzenia objawów choroby w analizowanym okresie obserwacji.

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.



**Tabela 13.**

**Częstość występowania zaostrzenia objawów choroby w podziale na stopień ciężkości na podstawie badania RAVE (publikacja Miloslavsky 2013)**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N*	n (%)	N*				
<b>Liczba chorych, u których nastąpiło zaostrzenie objawów choroby</b>									
<i>RAVE (Miloslavsky 2013)</i>	6 m-cy	5 (10,9)	46	17 (34,7)	49	0,23 (0,08; 0,69)	-0,24 (-0,40; -0,08)	5 (3; 13)	TAK
<b>Liczba chorych, u których nastąpiło zaostrzenie objawów choroby o ciężkim nasileniu</b>									
<i>RAVE (Miloslavsky 2013)</i>	6 m-cy	0 (0,0)	46	9 (18,4)	49	0,12 (0,03; 0,47)	-0,18 (-0,30; -0,07)	6 (4; 15)	TAK

\*chorzy, którzy mieli ustabilizowaną chorobę w pierwszym miesiącu po randomizacji (brak stabilizacji choroby definiowany był jako obecność nowych objawów lub pogorszenie/brak zmian określonych na podstawie kwestionariusza BVAS/WG w ciągu miesiąca od momentu rozpoczęcia badania)

Źródło: opracowanie własne

---

## 8.11. Ocena skuteczności RTX+GKS (badanie jednoramienne)

Ocenę skuteczności RTX+GKS uzupełniono danymi, uwzględnionymi w odnalezionym badaniu jednoramiennym. Przedstawiono wyniki dla punktów końcowych, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj.: dla oceny jakości życia. W odnalezionym badaniu parametr ten był oceniany przy pomocy kwestionariusza SF – 36. Spośród badań jednoramiennych dane dla tego punktu końcowego odnaleziono jedynie w badaniu *Keogh 2006*.

Dane dla jakości życia zostały przedstawione w postaci zmiennych ciągłych dla dwóch punktów czasowych: na początku badania i po 12 miesiącach. Dla tych punktów czasowych obliczano parametr MD wraz z błędem standardowym. Istotność statystyczna różnicy między wartością początkową, a końcową w badaniu określana była na podstawie p-wartości obliczonej przez autorów badania przy pomocy sparowanego testu t – Studenta.

### 8.11.1. Jakość życia

Jakość życia chorych w badaniu *Keogh 2006* została oceniona przy pomocy kwestionariusza SF – 36 (ang. *Short Form Health Survey*). Wyższa wartość punktowa wskazuje na lepszą jakość życia w subiektywnej ocenie chorego [41].

Wyniki z badania *Keogh 2006* wskazują, że RTX+GKS poprawia jakość życia chorych. W czasie 12 miesięcy trwania badania średnia jakość życia chorych, oceniana w obrębie wszystkich domen kwestionariusza SF – 36, uległa poprawie. W przypadku trzech domen, tj.: ograniczenie aktywności z powodu zdrowia fizycznego, funkcjonowania społecznego oraz witalności, zmiana ta była istotna statystycznie. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 14.**  
**Jakość życia oceniana przy pomocy kwestionariusza SF – 36 na podstawie badania Keogh 2006**

Badanie (publikacja)	Domena kwestionariusza SF – 36	RTX+GKS				MD (SD)	IS**
		Początek badania		Po 12 miesiącach			
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Jakość życia oceniana przy pomocy kwestionariusza SF – 36*</b>							
Keogh 2006	Dolegliwości bólowe	-1,0 (1,3)	10	-0,2 (1,1)	10	0,8 (1,56)	NIE p=0,140
	Ogólna percepcja zdrowia	-1,7 (0,6)	10	-1,2 (1,0)	10	0,5 (1,14)	NIE p=0,198
	Zdrowie psychiczne	-0,5 (1,6)	10	0,1 (1,5)	10	0,6 (1,10)	NIE p=0,120
	Sprawność fizyczna***	-1,2 (1,3)	10	-1,0 (1,4)	10	0,2 (1,08)	NIE p=0,572
	Ograniczenie aktywności z powodu problemów emocjonalnych	-0,7 (1,3)	10	0,3 (1,0)	10	1,0 (1,41)	NIE p=0,052
	Ograniczenie aktywności z powodu zdrowia fizycznego	-1,7 (0,8)	10	-0,6 (1,2)	10	1,1 (0,97)	TAK p=0,006
	Funkcjonowanie społeczne	-1,1 (1,5)	10	-0,2 (1,3)	10	0,9 (1,03)	TAK p=0,022
	Witalność	-1,3 (1,1)	10	-0,6 (1,1)	10	0,7 (0,78)	TAK p=0,019

\*poszczególne domeny kwestionariusza zostały podane jako wskaźniki z – score, obliczone na podstawie norm dla populacji ogólnej USA

\*\*p-wartość została obliczona przez autorów badania przy pomocy sparowanego testu t – Studenta

\*\*\*wykazano, że zmiana w tej domenie w ciągu 12 miesięcy istotnie korelowała z wynikiem skali BVAS/WG na początku badania (współczynnik korelacji rang Spearmana,  $r=0,73$ ;  $p=0,026$ )

Źródło: opracowanie własne

## 8.12. Podsumowanie oceny skuteczności

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności RTX+GKS oceniono według zaleceń GRADE [14].

Badanie *RAVE* jest badaniem randomizowanym, dlatego jego jakość została wyjściowo oceniona jako wysoka. W skali Jadad badanie uzyskało maksymalną liczbę punktów. Jedynym ograniczeniem w obrębie metodyki badania jest wysoki odsetek utraty chorych (37,1%). Dodatkowo prawie 50% chorych stanowili nowozdiagnozowani, co może obniżać jakość wyników z tego badania (większość danych dla bezpieczeństwa nie została przedstawiona w podgrupie osób po niepowodzeniu poprzedniej terapii). Interwencja badana jest spójna z interwencją analizowaną w niniejszym raporcie, a interwencja kontrolna z wybranym komparatorem. Ostatecznie z powodu wspomnianych dwóch ograniczeń, jakość danych z badania *RAVE* obniżono do oceny średniej.

Spośród punktów końcowych, uwzględnionych w badaniu *RAVE*, wagę krytyczną przypisano całkowitej remisji choroby oraz nawrotowi choroby, ponieważ w opinii analityków są to istotne klinicznie punkty końcowe, a w związku z tym mają kluczowe znaczenie podczas wnioskowania o skuteczności analizowanej terapii. Zaostrzeniu objawów choroby przypisano wagę wysoką. W opinii analityków nie jest to istotny klinicznie punkt końcowy, ma on jednak wpływ na jakość życia chorych, a więc na punkt końcowy o wadze krytycznej.

Jakość danych z badania *Keogh 2006* oceniono jako bardzo niską. Jest to badanie obserwacyjne, jednoramienne, prospektywne na niewielkiej grupie chorych (10). W skali NICE badanie to oceniono na 5 punktów, z kolei w skali NOS przydzielono mu 6 gwiazdek. Chorzy włączeni do tego badania wykazywali pełną spójność z populacją analizowaną w niniejszym raporcie oraz otrzymywali interwencję badaną spójną z analizowaną w niniejszym raporcie.

Ocenia jakości życia analizowanej w niniejszym badaniu przypisano wagę krytyczną, ponieważ ma ona kluczowe znaczenie w ocenie skuteczności stosowanej terapii.

Wyniki z randomizowanego badania *RAVE* wskazują, że RTX+GKS jest skuteczniejszy od CYC+GKS w indukcji remisji w analizowanej populacji. W ciągu 6. i 12. pierwszych miesięcy chorzy przyjmujący RTX+GKS uzyskiwali istotnie statystycznie częściej całkowitą remisję choroby (w opinii analityków różnica była istotna także klinicznie), oraz znamienne statystycznie rzadziej występował u nich nawrót choroby o ciężkim nasileniu względem

chorych otrzymujących CYC+GKS (w podgrupie chorych z zajętymi nerkami także odnotowano przewagę RTX+GKS względem CYC+GKS, jednakże różnica nie była znacząca statystycznie, prawdopodobnie z powodu ponad dwukrotnie niższej liczby chorych, dla których możliwe było przedstawienie tych danych). Dodatkowo w ciągu pierwszych 6 miesięcy u chorych w grupie badanej odnotowywano istotnie statystycznie rzadziej zaostrzenie (w tym ciężkie) objawów choroby w porównaniu do grupy kontrolnej (przy uwzględnieniu jedynie tych chorych, u których w trakcie pierwszego miesiąca badania choroba miała postać ustabilizowaną). W opinii analityków różnica pomiędzy grupami w odniesieniu do zaostrzenia objawów choroby była także znamienna klinicznie. W prawie wszystkich wspomnianych przypadkach siła interwencji była wysoka, co podkreśla przewagę RTX+GKS nad CYC+GKS w indukcji remisji.

Wyniki dla 18 miesięcy, a więc po co najmniej roku podtrzymywania remisji, wskazują na porównywalną skuteczność interwencji badanej i kontrolnej. Należy podkreślić, iż po uzyskaniu remisji grupa badana przestała przyjmować RTX, a grupa kontrolna zamiast CYC stosowała AZA. Oznacza to, że indukcja remisji wywołana stosowaniem RTX nie wymaga farmakologicznego podtrzymywania.

Ponadto, wyniki z badania jednoramiennego *Keogh 2006* potwierdzają skuteczność RTX+GKS w indukcji remisji. Interwencja ta poprawiła jakość życia chorych – w przypadku trzech domen, tj.: ograniczenia aktywności z powodu zdrowia fizycznego, funkcjonowania społecznego oraz witalności, poprawa w czasie 12 miesięcy względem wartości początkowych była istotna statystycznie. W opinii analityków różnica była istotna także klinicznie. W każdej z pozostałych domen poprawa jakości życia także była widoczna po zastosowaniu RTX+GKS, nie wykazano jednak istotności statystycznej różnicy między wartością początkową i końcową.

---

## 8.13. Ocena bezpieczeństwa RTX+GKS względem CYC+GKS

W ramach analizy bezpieczeństwa ocenie poddano badanie *RAVE*. W badaniu tym większość danych została przedstawiona dla populacji ITT, jedynie częstość występowania zgonów była dostępna dla podgrupy chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii. Z tego powodu w niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie częstość występowania zgonów, a pozostałe zdarzenia niepożądane przedstawiono w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa (Rozdział 8.15.1). Podejście takie jest zgodne z kryterium włączenia do analizy obejmującym populację.

Dla dychotomicznego punktu końcowego, którym jest częstość występowania zgonów, obliczono parametr OR i RD. W przypadku negatywnych punktów końcowych jakimi są zgony, wartość parametru RD wynosząca poniżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej. Odstąpiono od obliczenia NNT lub NNH, ponieważ różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystyczna.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR i RD zamieszczono w rozdziale powyżej (Rozdział 8.7), a przykłady interpretacji opisano powyżej (Rozdział 8.10).

Wyniki przedstawiono w poniższym rozdziale.

### 8.13.1. Zgony

W trakcie trwania badania *RAVE* odnotowano 2 zgony w podgrupie chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii. W obydwu przypadkach chorzy rozpoczęli terapię RTX+GKS. U jednego z chorych (ze zdiagnozowanym GPA) w trakcie pierwszego miesiąca badania zaobserwowano progresję niewydolności układu oddechowego i nerek, w związku z którą zmieniony został rodzaj terapii na CYC+GKS, zgodnie z opinią klinicystów. Chory zmarł po 64 dniach od momentu rozpoczęcia badania. Drugi chory (ze zdiagnozowanym MPA) w trakcie przyjmowania RTX+GKS uzyskał remisję choroby, natomiast zaostrzenie objawów o ciężkim nasileniu nastąpiło u niego w 16. miesiącu trwania badania. Chory zmarł po 7 tygodniach od rozpoczęcia dodatkowego leczenia zaostrzeń choroby o ciężkim nasileniu. **Obydwa opisanie przypadki wystąpienia zgonu uznano za niezwiązane z przyjmowanym leczeniem.**

---

Szczegółowe dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**  
Częstość występowania zgonów na podstawie badania *RAVE* (publikacja *Specks 2013*)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony								
<i>RAVE (Specks 2013)</i>	18 m-cy	2 (3,9)	51	0 (0,0)	50	7,39 (0,46; 119,86)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE

Źródło: opracowanie własne

## 8.14. Ocena bezpieczeństwa RTX+GKS (badania jednoramienne)

Ocena profilu bezpieczeństwa RTX+GKS została przedstawiona na podstawie odnalezionych badań jednoramiennych względem następujących punktów końcowych:

- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Szczegółowa definicja zdarzeń i działań niepożądanych znajduje się powyżej (Rozdział 8.9.2).

Wszystkie punkty końcowe uwzględnione w analizie bezpieczeństwa mają charakter dychotomiczny. Podano częstość występowania poszczególnych zdarzeń i odsetek chorych, u których raportowano wspomniane zdarzenia.

### 8.14.1. Działania niepożądane

Działania niepożądane związane z infuzją wystąpiły u 10% chorych w badaniu *Stasi 2006*. Nie zaobserwowano natomiast ostrych lub opóźnionych istotnych działań niepożądanych (*Stasi 2006*), co sugeruje akceptowalny profil bezpieczeństwa rytuksymabu w skojarzeniu z glikokortykosteroidami.

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 16.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania *Stasi 2006***

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	RTX+GKS	
			n chorych (%)	N
<i>Stasi 2006</i>	Mediana 33,5 miesiąca	Działania niepożądane związane z infuzją	1 (10,0)*	10
		Ostre lub opóźnione** istotne działania niepożądane	0 (0,0)	10

\*gorączka, dreszcze i nudności wystąpiły podczas pierwszej infuzji; wszystkie były o łagodnym nasileniu (1. stopień nasilenia) i nie wymagały przerwania podawania leku

\*\*ang. *acute or delayed*

Źródło: opracowanie własne



### 8.14.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu *Calich 2014* ciężkie (oraz o ciężkim nasileniu) zakażenia oportunistyczne zaobserwowano u niewielkiego odsetka chorych (3,0%). Ciężkie (oraz o ciężkim nasileniu) zakażenia nieoportunistyczne były częstsze – wystąpiły u 13,6% chorych.

W czasie ponad 2,5 roku trwania badania odnotowano tylko 2 ciężkie przewlekłe zakażenia (3,0% chorych), co sugeruje, że RTX+GKS wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Dane zostały zestawione w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**  
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych\* na podstawie badania *Calich 2014*

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy		RTX+GKS				
				n zdarzeń	n chorych (%)	N chorych		
<i>Calich 2014</i>	Ok. 34,2 miesiąca	Ciężkie zakażenia	Ogółem	15	b/d	66		
		Ciężkie zakażenia (oportunistyczne i nieoportunistyczne) o ciężkim nasileniu	Ogółem	13	9 (13,6)	66		
		Ciężkie zakażenia, nieoportunistyczne o ciężkim nasileniu	Ogółem	11	9 (13,6)	66		
			Zapalenie płuc	2	b/d (b/d)	66		
			Zakażenie górnych dróg oddechowych*	1	1 (1,5)	66		
			Zakażenie układu moczowego*	1	1 (1,5)	66		
			Zakażenie jamy brzusznej*	1	1 (1,5)	66		
			Zakażenie skóry/śluzówki	2	b/d (b/d)	66		
			Inne	4	b/d (b/d)	66		
		Ciężkie zakażenia, oportunistyczne o ciężkim nasileniu	Ogółem	2	2 (3,0)	66		
			Infekcja płuc <i>Pneumocystis jiroveci</i>	1	1 (1,5)**	66		
			Ponowna aktywacja <i>Cytomegalovirus</i>	1	1 (1,5)	66		
		Ciężkie przewlekłe zakażenia				2	2 (3,0)	66

\*wg klasyfikacji MedDRA zdarzenia te należą do różnych grup zaburzeń, jednakże w celu bardziej przejrzystego przedstawienia wyników przedstawiono je bez podziału na podgrupy

\*\*u chorego odnotowano niską liczbę komórek CD4 (182 komórki/ $\mu$ l) i nie stosował profilaktyki

Źródło: opracowanie własne

### 8.14.3. Zdarzenia niepożądane

Według badania *Miloslavsky 2014* zdarzenia niepożądane występują u większości chorych, przyjmujących RTX+GKS w celu indukcji remisji w obserwowanej populacji chorych. W analizowanych badaniach najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: infekcje górnych dróg oddechowych, które wystąpiły u 50% chorych uczestniczących w badaniu *Keogh 2006* oraz półpasiec i neuropatia popółpaścowa, które wystąpiły u 20% chorych z tego samego badania. Należy jednak podkreślić, że w tym badaniu brało udział jedynie 10 chorych, a więc wysokie odsetki mogły być związane nie ze stosowaniem RTX+GKS, lecz sytuacją losową. Autorzy badania nie określili związku podanych zdarzeń ze stosowanym leczeniem.

Uwzględniając powyższe dane, można podejrzewać, że RTX+GKS wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

**Tabela 18.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań: *Calich 2014*, *Miloslavsky 2014* oraz *Keogh 2006***

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	RTX+GKS		
			n zdarzeń	n chorych (%)	N chorych
<b>Zdarzenia niepożądane</b>					
<i>Miloslavsky 2014</i>	Ok. 10,7 miesiąca	Ogółem	71	9 (81,8)	11
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>					
<i>Keogh 2006</i>	12 miesięcy	Półpasiec	2	2 (20,0)*	10
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>					
<i>Calich 2014</i>	Ok. 34,2 miesiąca	Nowotwór złośliwy o ciężkim nasileniu	2^	2 (3,0)	66
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					
<i>Calich 2014</i>	Ok. 34,2 miesiąca	Opóźniona neutropenia 4. stopnia	1	1 (1,5)	66
<i>Miloslavsky 2014</i>	Ok. 10,7 miesiąca	Neutropenia o ciężkim nasileniu	0	0 (0,0)	11
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
<i>Keogh 2006</i>	12 miesięcy	Neuropatia popółpaścowa	2	2 (20,0)*	10
<b>Zaburzenia serca</b>					
<i>Keogh 2006</i>	12 miesięcy	Duszność	1	1 (10,0)**	10

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	RTX+GKS		
			n zdarzeń	n chorych (%)	N chorych
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>					
<i>Calich 2014</i>	Ok. 34,2 miesiąca	<b>Zatorowość płucna o ciężkim nasileniu</b>	1	1 (1,5)	66
<i>Keogh 2006</i>	12 miesięcy	<b>Grypa</b>	1	1 (10,0)*	10
		<b>Infekcje górnych dróg oddechowych (katar, zapalenie zatok, kaszel z żółtą lub zieloną wydzieliną z nosa, produkcja flegmy z lub bez gorączki)***</b>	13	5 (50,0)	10
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe</b>					
<i>Keogh 2006</i>	12 miesięcy	<b>Dreszcze (ang. <i>rigors and chills</i>)</b>	1	1 (10,0)**	10
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>					
<i>Calich 2014</i>	Ok. 34,2 miesiąca	<b>Zdarzenia niepożądane związane z infuzją o ciężkim nasileniu</b>	b/d	1 (1,5)	66

\*półpasiec i neuropatia popółpaścowa wystąpiły u tych samych chorych, u jednego z nich dodatkowo wystąpiła grypa, która ustąpiła po zastosowaniu oseltamiviru

\*\*dreszcze i duszność wystąpiły u tego samego chorego podczas pierwszej dawki 2. serii infuzji

\*\*\*zdarzenia ustąpiły po zastosowaniu antybiotyków

^1 przypadek raka szyjki macicy (ang. *cervical cancer*) i 1 przypadek raka pęcherza moczowego; chory na raka pęcherza moczowego był wcześniej narażony na bardzo wysokie dawki cyklofosfamidu (256 g)

Źródło: opracowanie własne

---

## 8.15. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

### 8.15.1. Ocena bezpieczeństwa RTX+GKS względem CYC+GKS w szerszej populacji

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa w niniejszym podrozdziale przedstawiono analizując zarówno odsetki chorych ze zdarzeniem w obydwu grupach badania *RAVE*, jak i odsetki samych zdarzeń niepożądanych. Nie przedstawiono odsetków działań niepożądanych, podanych w publikacji *EMA 2013*, ponieważ podano je tylko dla grupy badanej (dane te nie spełniały więc kryterium włączenia do analizy obejmującego metodykę). Nie przedstawiono także odsetków zdarzeń niepożądanych, podanych w publikacji *Geetha 2014*, gdyż podano je dla podgrupy chorych z zajęтыми nerkami (odstąpiono od przedstawiania danych w podgrupach dla dodatkowej oceny bezpieczeństwa, ponieważ stanowi ona tylko uzupełnienie przedstawionej powyżej – Rozdział 8.13 i 8.14 – oceny bezpieczeństwa). W niniejszej analizie nie uwzględniano danych przedstawionych w przedziale czasowym od 18 miesiąca do zakończenia badania, ponieważ większość chorych kwalifikowano wtedy do rozpoczęcia innego, odpowiedniejszego w opinii klinicystów leczenia.

W przypadku, gdy w jednej z publikacji autorzy podawali odsetek chorych z danym zdarzeniem, a w drugiej odsetek zdarzeń, w niniejszym raporcie przyjęto, że odsetek chorych był równy odsetkowi zdarzeń i dane te podawano w postaci odsetka chorych. W sytuacji, gdy w jednej z publikacji autorzy podawali odsetek chorych z danym zdarzeniem lub odsetek zdarzeń, a w drugiej dane uniemożliwiały określenie czy odsetek dotyczy zdarzeń czy chorych, w niniejszym raporcie przyjęto dane z pierwszej publikacji. Jeżeli natomiast, z danych dostępnych w publikacjach do badania *RAVE* nie wynika, czy podany odsetek jest odsetkiem chorych ze zdarzeniem czy odsetkiem zdarzeń, w niniejszym raporcie dane te przedstawiono w oddzielnej tabeli bez wyszczególnienia, jaki odsetek podano i odstępowano od wykonywania obliczeń.

W badaniu *RAVE* zdarzenia niepożądane raportowano u wszystkich chorych bez podziału na chorych nowozdiagnozowanych oraz chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii, w związku z czym poniższe dane zostały przedstawione dla ogółu populacji. Warto podkreślić, iż wg autorów publikacji *EMA 2013* ogólny profil bezpieczeństwa dla podgrup

---

chorych nowozdiagnozowanych oraz po niepowodzeniu poprzedniej terapii był podobny do profilu zaobserwowanego w całej badanej populacji. Pomimo tego, z powodu braku danych dotyczących profilu bezpieczeństwa dla wspomnianych podgrup (z wyjątkiem zgonów), zdecydowano o przedstawieniu oceny bezpieczeństwa z badania *RAVE* (z wyjątkiem zgonów) w analizie dodatkowej.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku negatywnych punktów końcowych, jakimi są zdarzenia niepożądane, wartość parametru RD wynosząca poniżej 0 i przedział ufności niezawierający 0 wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy badanej.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów OR, RD i NNT zamieszczono powyżej (Rozdział 8.10) natomiast przykładową interpretację parametru NNH przedstawiono poniżej.

Wartość parametru NNH dla zakażeń ogółem w czasie 6 miesięcy wynosiła 6 (95% CI: 3; 100), co oznacza, że podanie 6 chorym interwencji badanej zamiast kontrolnej wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku zakażenia w czasie 6 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie wyników znajduje się poniżej.

#### **8.15.1.1. Zdarzenia niepożądane**

W trakcie badania zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych w obydwu grupach. Ogółem w czasie ok. 3 lat w grupie badanej odnotowano 1 947 zdarzeń niepożądanych, a w czasie ok. 2,8 lat w grupie kontrolnej 1 838, z których w trakcie pierwszych 6 miesięcy (indukcja remisji) wystąpiło odpowiednio 1 035 oraz 1 016 zdarzeń. W czasie pierwszych 6. miesięcy nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych we wszystkich stopniach nasilenia, co sugeruje podobny profil bezpieczeństwa RTX+GKS względem CYC+GKS stosowanych w indukcji remisji choroby w badanej populacji chorych. Kolejne miesiące badania potwierdziły brak istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w prawie wszystkich stopniach nasilenia. Jedynie w przypadku zdarzeń w 4. stopniu nasilenia (w czasie 3 lat oraz 2,8 lat odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej) odnotowano znamienne wyższy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie, w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Odnotowano istotną statystycznie przewagę RTX+GKS względem CYC+GKS w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie lub definitywnie związanych z leczeniem, zarówno w czasie pierwszych 6, jak i 18 miesięcy. Oznacza to, że stosowanie RTX+GKS wiąże się ze znacznie mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z terapią CYC+GKS.

W czasie 6 pierwszych miesięcy w grupie chorych przyjmujących RTX+GKS znamienne statystycznie częściej występowały zaburzenia takie jak: zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem i obrzęk obwodowy, natomiast istotnie statystycznie rzadziej odnotowywano przypadki chorych z leukopenią ogółem, leukopenią w co najmniej 2. stopniu nasilenia lub z ciężką zakrzepicą żył głębokich.

Zespół badawczy badania *RAVE* oraz FDA zidentyfikowały zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, do których to zostały zaliczone takie zdarzenia jak: zgony (niezależnie od powodu), nowotwory, leukopenia i trombocytopenia w co najmniej 2. stopniu nasilenia, zakażenia w co najmniej 3. stopniu nasilenia, krwotoczne zapalenie pęcherza związane ze stosowanym lekiem, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, udar mózgu, hospitalizacja oraz reakcje związane z infuzją prowadzące do przerwania dalszego leczenia. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania ogółem była podobna w obu grupach i wynosiła kolejno 22,2% oraz 32,7% (z danych zawartych w raporcie EMA odsetek w grupie kontrolnej wynosił 34,3%) w czasie 6 miesięcy. Kolejne miesiące obserwacji chorych potwierdziły brak znamienych różnic w częstości tych zdarzeń niepożądanych.

Podczas analizy częstości występowania zdarzeń ogółem w analizowanych grupach (w przeliczeniu na liczbę zdarzeń ogółem w danej grupie), nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami. W czasie indukcji remisji choroby znacząco statystycznie częściej w grupie CYC+GKS odnotowywano leukopenię w co najmniej 2. stopniu nasilenia.

Wyniki przedstawione poniżej przedstawiają odsetki chorych, u których zaobserwowano co najmniej 1 zdarzenie niepożądane (Tabela 19) oraz odsetki zdarzeń niepożądanych w odniesieniu do liczby raportowanych zdarzeń ogółem (Tabela 20). Dane zawarte w raporcie EMA z 2013 roku w stosunku do występowania niektórych zdarzeń różniły się od danych zawartych w publikacji *Stone 2010*, *Specks 2013* lub *FDA 2013*. **Przyczyna niezgodności danych nie została odnaleziona, dlatego przedstawiono wyniki z obydwu źródeł.**

---

W kolejnej tabeli (Tabela 21) przedstawiono dane z publikacji *EMA 2013*, które nie pozwalały na określenie, czy podane liczby i/lub odsetki dotyczą chorych ze zdarzeniem niepożądanym, czy zdarzeń niepożądanych.

---

**Tabela 19.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania RAVE (publikacje Stone 2010, Specks 2013, EMA 2013 oraz FDA 2013)**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n chorych	N	n chorych	N				
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
RAVE (Specks 2013)	18 m-cy <sup>#</sup>	Ogółem	98 (99,0)	99	98 (100,0)	98	0,33 (0,01; 8,28)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	Ok. 3 lat (RTX+GKS), ok. 2,8 lat (CYC+GKS)		99 (100,0)	99	98 (100,0)	98	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
RAVE (EMA 2013)	6 m-cy	W 1. stopniu nasilenia	20 (20,2)	99	22 (22,4)	98	0,87 (0,44; 1,73)	-0,02 (-0,14; 0,09)	n/d	NIE
		W 2. stopniu nasilenia	45 (45,5)	99	40 (40,8)	98	1,21 (0,69; 2,13)	0,05 (-0,09; 0,18)	n/d	NIE
	18 m-cy	W 3. stopniu nasilenia	39 (39,4)	99	43 (43,9)	98	0,83 (0,47; 1,47)	-0,04 (-0,18; 0,09)	n/d	NIE
		≥ 3 stopień nasilenia <sup>@@@</sup>	44 (44,4)	99	45 (45,9)	98	0,94 (0,54; 1,65)	-0,01 (-0,15; 0,12)	n/d	NIE
	6 m-cy	W 4. stopniu nasilenia	8 (8,1) <sup>##</sup>	99	3 (3,1) <sup>##</sup>	98	2,78 (0,72; 10,82)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
	18 m-cy		10 (10,1) <sup>@@</sup>	99	4 (4,1)	98	2,64 (0,80; 8,72)	0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane		RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n chorych	N	n chorych	N				
	Ok. 3 lat (RTX+GKS), ok. 2,8 lat (CYC+GKS)			17 (17,2)	99	5 (5,1)	98	3,86 (1,36; 10,91)	0,12 (0,03; 0,21)	NNH=8 (4; 33)	TAK
	6 m-cy	Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub definitywnie związane z leczeniem <sup>###</sup>		36 (36,4)	99	57 (58,2)	98	0,41 (0,23; 0,73)	-0,22 (-0,35; -0,08)	NNT=5 (3; 13)	TAK
	18 m-cy			42 (42,4)	99	69 (70,4)	98	0,31 (0,17; 0,56)	-0,28 (-0,41; -0,15)	NNT=4 (3; 7)	TAK
RAVE (Stone 2010)	6 m-cy	Niezwiązane z chorobą		29 (29,3)	99	29 (29,6)	98	0,99 (0,53; 1,82)	-0,003 (-0,13; 0,12)	n/d	NIE
RAVE (EMA 2013)		Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
		18 m-cy	Zakażenia*	Ogółem	61 (61,6)	99	46 (46,9)	98	1,81 (1,03; 3,20)	0,15 (0,01; 0,28)	NNH=6 (3; 100)
W ≥ 3. stopniu nasilenia	13 (13,1)			99	13 (13,3)	98	0,99 (0,43; 2,26)	-0,001 (-0,10; 0,09)	n/d	NIE	
RAVE (FDA 2013)	6 m-cy	Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
		Leukopenia		10 (10,1)	99	26 (26,5)	98	0,31 (0,14; 0,69)	-0,16 (-0,27; - 0,06)	NNT=7 (4; 17)	TAK
		Niedokrwistość		16 (16,2)	99	20 (20,4)	98	0,75 (0,36; 1,55)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
		Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
Obrzęk obwodowy		16 (16,2)	99	6 (6,1)	98	2,96 (1,10; 7,91)	0,10 (0,01; 0,19)	NNH=10 (5; 100)	TAK		

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n chorych	N	n chorych	N				
<b>Zaburzenia psychiczne</b>										
		Bezsennaść	14 (14,1)	99	12 (12,2)	98	1,18 (0,52; 2,70)	0,02 (-0,08; 0,11)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
		Ból głowy	17 (17,2)	99	19 (19,4)	98	0,86 (0,42; 1,78)	-0,02 (-0,13; 0,09)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
		Krwawienie z nosa	11 (11,1)	99	6 (6,1)	98	1,92 (0,68; 5,41)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE
		Nadciśnienie	12 (12,1)	99	5 (5,1)	98	2,57 (0,87; 7,58)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>										
		Duszność	10 (10,1)	99	11 (11,2)	98	0,89 (0,36; 2,20)	-0,01 (-0,10; 0,07)	n/d	NIE
		Kaszel	13 (13,1)	99	11 (11,2)	98	1,20 (0,51; 2,82)	0,02 (-0,07; 0,11)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
		Biegunka	17 (17,2)	99	12 (12,2)	98	1,49 (0,67; 3,30)	0,05 (-0,05; 0,15)	n/d	NIE
		Nudności	18 (18,2)	99	20 (20,4)	98	0,87 (0,43; 1,76)	-0,02 (-0,13; 0,09)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n chorych	N	n chorych	N				
RAVE (EMA 2013)		Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
		Wysypka	10 (10,1)	99	17 (17,3)	98	0,54 (0,23; 1,24)	-0,07 (-0,17; 0,02)	n/d	NIE
		Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej								
		Bóle stawów	13 (13,1)	99	9 (9,2)	98	1,49 (0,61; 3,68)	0,04 (-0,05; 0,13)	n/d	NIE
		Skurcze mięśni	17 (17,2)	99	15 (15,3)	98	1,15 (0,54; 2,45)	0,02 (-0,08; 0,12)	n/d	NIE
		Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
		Reakcje związane z infuzją**	12 (12,1)	99	11 (11,2)	98	1,09 (0,46; 2,61)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE
RAVE (FDA 2013)		Zmęczenie	13 (13,1)	99	21 (21,4)	98	0,55 (0,26; 1,18)	-0,08 (-0,19; 0,02)	n/d	NIE
		Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych								
		Podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej	13 (13,1)	99	15 (15,3)	98	0,84 (0,38; 1,86)	-0,02 (-0,12; 0,08)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
RAVE (EMA 2013)	6 m-cy	Ogółem	33 (33,3)	99	33 (33,7)	98	0,98 (0,54; 1,78)	-0,003 (-0,14; 0,13)	n/d	NIE
	18 m-cy		46 (46,5)	99	41 (41,8)	98	1,21 (0,69; 2,12)	0,05 (-0,09; 0,18)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n chorych	N	n chorych	N				
RAVE (Specks 2013)	18 m-cy <sup>#</sup>		42 (42,4)	99	37 (37,8)	98	1,21 (0,69; 2,15)	0,05 (-0,09; 0,18)	n/d	NIE
	Ok. 3 lat (RTX+GKS), ok. 2,8 lat (CYC+GKS)		60 (60,6)	99	47 (48,0)	98	1,67 (0,95; 2,94)	0,13 (-0,01; 0,26)	n/d	NIE
		Niezwiązane z chorobą	45 (45,5)	99	33 (33,7)	98	1,64 (0,92; 2,92)	0,12 (-0,02; 0,25)	n/d	NIE
RAVE (Stone 2010)		W 3. stopniu nasilenia	22 (22,2)	99	32 (32,7)	98	0,59 (0,31; 1,11)	-0,10 (-0,23; 0,02)	n/d	NIE
		W 4. stopniu nasilenia	8 (8,1)	99	4 (4,1)	98	2,07 (0,60; 7,10)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
RAVE (EMA 2013)	6 m-cy	Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze^^								
		Zakażenia*	11 (11,1)	99	10 (10,2)	98	1,10 (0,44; 2,72)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE
		Ciężkie zaburzenia naczyniowe^^								
		Zakrzepica żył głębokich	2 (2,0)	99	8 (8,2)	98	0,23 (0,05; 1,12)	-0,06 (-0,12; -0,001)	NNT=17 (9; 1 000)	TAK
		Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit^^								
		Ogółem	4 (4,0)	99	0 (0,0)	98	7,54 (1,05; 54,38)	0,04 (-0,003; 0,08)	n/d	NIE
Biegunka	2 (2,0)	99	0 (0,0)	98	7,39 (0,46; 118,99)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE		

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n chorych	N	n chorych	N				
		Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1 (1,0)	99	0 (0,0)	98	7,31 (0,15; 368,66)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Niedokrwienne zapalenie jelita grubego	1 (1,0)	99	0 (0,0)	98	7,31 (0,15; 368,66)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania</b>										
RAVE (Stone 2010)	6 m-cy	Ogółem	22 (22,2)	99	32 (32,7)	98	0,59 (0,31; 1,11)	-0,10 (-0,23; 0,02)	n/d	NIE (p=0,01) <sup>®</sup>
			22 (22,2)	99	34 (34,7)	98	0,54 (0,29; 1,01)	-0,12 (-0,25; 0,0001)	n/d	NIE
RAVE (EMA 2013)	18 m-cy		33 (33,3)	99	42 (42,9)	98	0,67 (0,37; 1,19)	-0,10 (-0,23; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
	6 m-cy	Zakażenia (≥3. stopień nasilenia)	10 (10,1)	99	10 (10,2)	98	0,99 (0,39; 2,49)	-0,001 (-0,09; 0,08)	n/d	NIE
	18 m-cy <sup>#</sup>		12 (12,1)	99	11 (11,2)	98	1,09 (0,46; 2,61)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE
RAVE (Specks 2013)		Zapalenie płuc	3 (3,0)	99	11 (11,2)	98	0,25 (0,07; 0,92)	-0,08 (-0,15; -0,01)	NNT=13 (7; 100)	TAK
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										
RAVE (Stone 2010)	6 m-cy	Nowotwór <sup>&amp;</sup>	1 (1,0) <sup>***</sup>	99	1 (1,0) <sup>***</sup>	98	0,99 (0,06; 16,05)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n chorych	N	n chorych	N				
	Ok. 3 lat (RTX+GKS), ok. 2,8 lat (CYC+GKS)		5 (5,1)	99	2 (2,0)	98	2,55 (0,48; 13,49)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
		<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>								
RAVE (EMA 2013)	6 m-cy	Leukopenia (≥2. stopień nasilenia) <sup>&amp;&amp;</sup>	5 (5,1)	99	17 (17,3)	98	0,25 (0,09; 0,72)	-0,12 (-0,21; -0,04)	NNT=9 (5; 25)	TAK
RAVE (Specks 2013)	18 m-cy <sup>#</sup>		5 (5,1)	99	23 (23,5)	98	0,17 (0,06; 0,48)	-0,18 (-0,28; -0,09)	NNT=6 (4; 12)	TAK
RAVE (EMA 2013)	6 m-cy	Neutropenia (≥3. stopień nasilenia) <sup>^</sup>	11 (11,1)	99	13 (13,3)	98	0,82 (0,35; 1,92)	-0,02 (-0,11; 0,07)	n/d	NIE
	18 m-cy		17 (17,2)	99	20 (20,4)	98	0,81 (0,39; 1,66)	-0,03 (-0,14; 0,08)	n/d	NIE
	Ok. 3 lat (RTX+GKS), ok. 2,8 lat (CYC+GKS)		24 (24,2)	99	23 (23,5)	98	1,04 (0,54; 2,01)	0,01 (-0,11; 0,13)	n/d	NIE
		<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>								
RAVE (EMA 2013)	Ok. 3 lat (RTX+GKS), ok. 2,8 lat (CYC+GKS)	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa	0 (0,0)	99	0 (0,0)	98	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	6 m-cy	Udar mózgu	0 (0,0)	99	0 (0,0)	98	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
	18 m-cy	Udar mózgu	0 (0,0)	99	0 (0,0)	98	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n chorych	N	n chorych	N				
RAVE (Stone 2010)	6 m-cy	Zaburzenia nerek i dróg moczowych								
		Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	1 (1,0)	99	1 (1,0)	98	0,99 (0,06; 16,05)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Procedury medyczne i chirurgiczne								
RAVE (EMA 2013)	6 m-cy	Hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z chorobą lub stosowanym lekiem <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>	8 (8,1)	99	2 (2,0)	98	4,22 (0,87; 20,40)	0,06 (-0,0001; 0,12)	n/d	NIE
		Hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z chorobą lub stosowanym lekiem <sup>&amp;&amp;&amp;</sup>	10 (10,1) <sup>^^</sup>	99	4 (4,1)	98	2,64 (0,80; 8,72)	0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	NIE

\*wszystkie raportowane zakażenia niezależnie od klasyfikacji narządów i układów wg MedDRA łącznie. Najczęstszymi zakażeniami, które wystąpiły w grupie badanej, były: zakażenia górnego układu oddechowego, układu moczowego oraz półpasiec. Częstość występowania ciężkich zakażeń na 100 chorych w grupie badanej wynosiła 25 pacjentolat, a w grupie kontrolnej 28 pacjentolat. Najczęstszymi ciężkimi zakażeniami było zapalenie płuc (FDA 2013)

\*\*reakcje związane z infuzją definiowane jako zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 24 godzin od momentu infuzji. Wśród tych reakcji odnotowano: zespół uwalniania cytokin, uderzenia gorąca, podrażnienie gardła i drżenie. W grupie badanej reakcje związane z infuzją wystąpiły u 12% chorych po pierwszej, 5% po drugiej, 4% po trzeciej i 1% po czwartej infuzji (FDA 2013)

\*\*\*gruczolakoraki prostaty

#zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po zamianie terapii, odśpieniu związanym z wystąpieniem nawrotów o ciężkim nasileniu, po zmianie interwencji spowodowanej decyzją klinicystów, nie były uwzględniane w analizie, co może tłumaczyć niewielkie rozbieżności w porównaniu do danych z innych publikacji

###grupa badana: zatorowość płucna (2 chorych), leukopenia (2 chorych), neutropenia (1 chory), niezamierzone przedawkowanie PLC pozorującego CYC (1 chory), zapalenie płuc (1 chory), niewydolność nerek (1 chory), hiperkaliemia (1 chory), ostra niewydolność nerek (1 chory); grupa kontrolna: neutropenia z gorączką (1 chory), pneumocystozowe zapalenie płuc (1 chory), zatorowość płucna (1 chory), zespół ostrej niewydolności oddechowej (1 chory)

####najczęstszymi zdarzeniami w ciągu pierwszych 6 m-cy w grupie badanej były: leukopenia (7,1%), zespół uwalniania cytokin (4,0%), trombocytopenia (4,0%); natomiast w grupie kontrolnej: leukopenia (22,4%), obniżona liczba białych krwinek (11,2%), łysienie (8,1%), hiperglikemia (6,1%) oraz anemia (4,1%); w ciągu 18 m-cy w grupie badanej były: leukopenia (8,1%), zespół uwalniania cytokin (4,0%), trombocytopenia (4,0%), obniżona liczba białych krwinek (4,0%), uderzenia gorąca (4,0%); natomiast w grupie kontrolnej: leukopenia (31,6%), obniżona liczba białych krwinek (15,3%), łysienie (8,2%), hiperglikemia (6,1%), trombocytopenia (5,1%), niedokrwistość (4,1%) i podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej (4,1%)

^w publikacji podano odsetki, które nieznacznie różnią się od podanych w niniejszej analizie. Dodatkowo podano sprzeczną z powyższymi danymi informację, że u 20 chorych w każdej z grup odnotowano wystąpienie neutropenii o co najmniej 3. stopniu nasilenia. Nieznana jest przyczyna niespójnych danych źródłowych

Wg EMA 2013 w obrębie pozostałych układów częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna w obydwu grupach lub niższa w grupie badanej

5 chorych przyjmowało także inne leki

p-wartość podana w publikacji wskazuje na statystycznie istotną różnicę między grupami, rozbieżność wynika prawdopodobnie z zastosowania innego testu statystycznego

2 zdarzenia wystąpiły między 6. a 18. miesiącem badania: trombocytopenia autoimmunologiczna, którą odnotowano 8 m-cy po zamianie RTX na CYC, oraz próba samobójcza

większość (59,1%) zdarzeń zaklasyfikowano jako ciężkie

ponad połowa chorych otrzymywała przed rozpoczęciem badania leki immunosupresyjne, które zwiększają ryzyko wystąpienia nowotworów (cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat). W związku z tym odnotowane przypadki nowotworów mogły nie być związane z analizowaną interwencją

leukopenia definiowana była jako liczba białych krwinek mniejsza od 3 000/m<sup>3</sup>

być może niespójność wyników wynika z rozbieżności w definiowaniu punktu końcowego (Stone 2010: hospitalizacja spowodowana chorobą lub leczeniem; EMA 2013: hospitalizacja związana z aktywnością choroby lub badaną interwencją)

Źródło: opracowanie własne

## Tabela 20.

### Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania RAVE (publikacje Stone 2010, Specks 2013 oraz EMA 2013)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n zdarzeń (%)	N zdarzeń	n zdarzeń (%)	N zdarzeń				
<b>Zdarzenia niepożądane ciężkie oraz w co najmniej 3. stopniu nasilenia</b>										
RAVE (Stone 2010)	6 m-cy	Ogółem	79 (7,6)	1035	78 (7,7)	1016	0,99 (0,72; 1,38)	-0,0004 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Niezwiązane z chorobą	58 (5,6)	1035	53 (5,2)	1016	1,08 (0,74; 1,58)	0,004 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
RAVE (EMA 2013)	6 m-cy	<b>Zdarzenia niepożądane w 3. stopniu nasilenia</b>								
Ogółem		55 (5,3) <sup>***</sup>	1035	56 (5,5) <sup>***</sup>	1016	0,96 (0,66; 1,41)	-0,002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
RAVE (Stone 2010)		Ogółem	61 (5,9)	1035	77 (7,6)	1016	0,76 (0,54; 1,08)	-0,02 (-0,04; 0,005)	n/d	NIE



Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n zdarzeń (%)	N zdarzeń	n zdarzeń (%)	N zdarzeń				
RAVE (EMA 2013)	18 m-cy		81 (5,8)***	1399	79 (5,6)***	1420	1,04 (0,76; 1,44)	0,002 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane w 4. stopniu nasilenia</b>										
RAVE (Stone 2010)	6 m-cy	Ogółem	11 (1,1)	1035	5 (0,5)	1016	2,17 (0,75; 6,27)	0,01 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE
RAVE (EMA 2013)	18 m-cy		13 (0,9)**	1399	4 (0,3)**	1420	3,32 (1,08; 10,21)	0,01 (0,001; 0,01)	NNH=100 (100; 1 000)	TAK
	Ok. 3 lat (RTX+GKS), ok. 2,8 lat (CYC+GKS)		21 (1,1)	1947	6 (0,3)	1838	3,33 (1,34; 8,27)	0,01 (0,002; 0,01)	NNH=100 (100; 500)	TAK
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>										
RAVE (EMA 2013)	6 m-cy	Ogółem	46 (4,4)	1035	54 (5,3)	1016	0,83 (0,55; 1,24)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	18 m-cy <sup>#</sup>		69 (4,9)	1399	77 (5,4)	1420	0,90 (0,65; 1,26)	-0,005 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
RAVE (Specks 2013)	18 m-cy <sup>#</sup>		59 (4,2)	1399	63 (4,4)	1420	0,95 (0,66; 1,36)	-0,002 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	Ok. 3 lat (RTX+GKS), ok. 2,8 lat (CYC+GKS)		122 (6,3)	1947	100 (5,4)	1838	1,16 (0,88; 1,53)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Niezwiązane z chorobą	77 (4,0)	1947	60 (3,3)	1838	1,22 (0,87; 1,72)	0,01 (-0,00; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania</b>										
RAVE (Stone 2010)	6 m-cy	Ogółem	31 (3,0)	1035	33 (3,2)	1016	0,92 (0,56; 1,51)	-0,003 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS	
			n zdarzeń (%)	N zdarzeń	n zdarzeń (%)	N zdarzeń					
		Zakażenia $\geq 3$ . stopień nasilenia	7 (0,7)	1035	7 (0,7)	1016	0,98 (0,34; 2,81)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
		Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
		Leukopenia $\geq 2$ . stopień nasilenia	3 (0,3)	1035	10 (1,0)	1016	0,29 (0,08; 1,07)	-0,01 (-0,01; $\leq -0,00001$ )	NNT=100 (100; $\geq 100\ 000$ )	TAK	
		Trombocytopenia $\geq 3$ . stopień nasilenia	3 (0,3)	1035	1 (0,1)	1016	2,95 (0,31; 28,41)	0,002 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE	
RAVE (Specks 2013)	18 m-cy*	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
		Zdarzenia związane z zapaleniem płuc	4 (0,3)	1399	11 (0,8)	1420	0,37 (0,12; 1,16)	-0,005 (-0,01; 0,0005)	n/d	NIE	
RAVE (EMA 2013)	18 m-cy	Zaburzenia żołądka i jelit									
		Ciężkie	5 (0,4)	1399	2 (0,1)	1420	2,54 (0,49; 13,13)	0,002 (-0,002; 0,01)	n/d	NIE	
RAVE (Stone 2010)	6 m-cy	Zaburzenia naczyniowe									
		Żylna choroba zakrzepowozatorowa	6 (0,6)	1035	9 (0,9)	1016	0,65 (0,23; 1,84)	-0,003 (-0,01; 0,004)	n/d	NIE	

\*zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po zamianie terapii, odśledzeniu związanym z wystąpieniem nawrotów o ciężkim nasileniu, po zmianie interwencji spowodowanej decyzją klinicystów, nie były uwzględniane w analizie, co może tłumaczyć niewielkie rozbieżności w porównaniu do danych z innych publikacji

\*\*w tym: zaburzenia układu oddechowego lub nerek związane z chorobą (grupa badana 4 zdarzenia, grupa kontrolna 2 zdarzenia), zaburzenia hematologiczne (grupa badana 3 zdarzenia, grupa kontrolna 1 zdarzenie); większość zdarzeń zaklasyfikowano jako ciężkie (wyjątek: neutropenia w grupie RTX+GKS); nie wiadomo, dlaczego podana liczba zdarzeń w grupie kontrolnej jest mniejsza, niż dla krótszego okresu obserwacji

\*\*\*najczęściej występowały zakażenia oraz choroby układu oddechowego związane z chorobą

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo w publikacji *EMA 2013* podano dane dotyczące bezpieczeństwa analizowanych interwencji, uniemożliwiające określenie, czy podane liczby i/lub odsetki dotyczą chorych ze zdarzeniem niepożądanym, czy zdarzeń niepożądanych. W związku z tym zdecydowano się na oddzielne przedstawienie wspomnianych danych w poniższej tabeli. Dane te należy interpretować z ostrożnością.

Dla większości podanych poniżej danych, odsetek zdarzeń niepożądanych lub chorych ze zdarzeniem był zbliżony w obydwu grupach w ciągu pierwszych 6 miesięcy badania. Może to potwierdzać podobny profil bezpieczeństwa RTX+GKS względem CYC+GKS w indukcji remisji w badanej populacji.

Dane po 18 miesiącach wskazują na częstsze występowanie niektórych zdarzeń niepożądanych w grupie RTX+GKS (np. zakażenie dróg moczowych, hiperurykemia, czy hospitalizacja) ale innych niż ciężkie i szczególnego zainteresowania. Częstość podanych ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna w obydwu grupach. Odsetek zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w grupie RTX+GKS wyniósł 33,3%, natomiast w grupie CYC+GKS był wyższy – 42,9%. Największe rozbieżności w obrębie tych zdarzeń niepożądanych na korzyść RTX+GKS odnotowano dla leukopenii w co najmniej 2. stopniu nasilenia. Spośród zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w grupie badanej częściej występowały tylko hospitalizacje z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z chorobą lub otrzymany lekiem.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 21.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania RAVE (publikacja EMA 2013)**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane	RTX+GKS		CYC+GKS	
			n [zdarzeń/chorych] (% [zdarzeń/chorych])	N [zdarzeń/chorych]	n [zdarzeń/chorych] (% [zdarzeń/chorych])	N [zdarzeń/chorych]
<b>Zdarzenia niepożądane</b>						
RAVE (EMA 2013)	6 m-cy	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
	18 m-cy	Zakażenia dróg moczowych	b/d (5,0)	b/d	b/d (3,0)	b/d
			b/d (16,2)	b/d	b/d (6,1)	b/d

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane	RTX+GKS		CYC+GKS		
			n [zdarzeń/chorych] (% [zdarzeń/chorych])	N [zdarzeń/chorych]	n [zdarzeń/chorych] (% [zdarzeń/chorych])	N [zdarzeń/chorych]	
		Zakażenia ogółem	79 (79,8)	b/d	69 (70,4)	b/d	
		Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
		Limfopenia w 3. lub 4. stopniu nasilenia (podgrupa chorych z liczbą limfocytów w normie na początku badania)	b/d (88,5)	b/d	b/d (48,1)	b/d	
		Neutropenia w ≥3. stopniu nasilenia	b/d (17,9)	b/d	b/d (20,7)	b/d	
		Neutropenia w 4. stopniu nasilenia	b/d (10,7)	b/d	b/d (18,4)	b/d	
		Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
		Hiperurykemia	b/d (30,3)	b/d	b/d (15,9)	b/d	
		Obrzęk obwodowy	b/d (20,2)	b/d	b/d (12,2)	b/d	
		Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
		Kaszel	b/d (28,3)	b/d	b/d (18,4)	b/d	
		Zaburzenia żołądka i jelit					
		Biegunka	b/d (24,2)	b/d	b/d (17,3)	b/d	
		Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
		Reakcje związane z infuzją	14 (14,1)	b/d	12 (12,2)	b/d	
		<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>					
RAVE (EMA 2013)	18 m-cy	Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
		Zakażenia	15 (15,2)	b/d	15 (15,3)	b/d	
		Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego					
		Ogółem	b/d (6,1)	b/d	b/d (6,1)	b/d	
		Leukopenia	b/d (3,0)	b/d	0 (0,0)	98	
	Niedokrwistość	b/d (2,0)	b/d	b/d (4,1)	b/d		
	6 m-cy	Ciężkie zaburzenia serca					
		Zdarzenia sercowe	1 (1,0)	b/d	2 (2,0)	b/d	
	18 m-cy	Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
		Ogółem	b/d (9,1)	b/d	b/d (11,2)	b/d	

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane	RTX+GKS		CYC+GKS	
			n [zdarzeń/chorych] (% [zdarzeń/chorych])	N [zdarzeń/chorych]	n [zdarzeń/chorych] (% [zdarzeń/chorych])	N [zdarzeń/chorych]
<b>Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania</b>						
RAVE (EMA 2013)	18 m-cy	Ogółem	33 (33,3)	b/d	42 (42,9)	b/d
		Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
		Zakażenia $\geq 3$ . stopień nasilenia	14 (14,1)	b/d	14 (14,3)	b/d
	6 m-cy	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone ( w tym torbiele i polipy)				
		Nowotwory	1 (1,0)	b/d	2 (2,0)	b/d
	18 m-cy	Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
		Leukopenia $\geq 2$ . stopień nasilenia	7 (7,1)	b/d	23 (23,5)	b/d
		Trombocytopenia $\geq 2$ . stopień nasilenia	4 (4,0)	b/d	1 (1,0)	b/d
	6 m-cy	Zaburzenia naczyniowe				
		Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	5 (5,1)	b/d	9 (9,2)	b/d
	18 m-cy	Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
		Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	2 (2,0)	b/d	1 (1,0)	b/d
		Procedury medyczne i chirurgiczne				
		Hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z chorobą lub stosowanym lekiem	13 (13,1)	b/d	5 (5,1)	b/d
	<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania</b>					
RAVE (EMA 2013)	18 m-cy	Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
		Zakażenia dróg moczowych	b/d (2,0)	b/d	b/d (1,0)	b/d
		Ciężkie zaburzenia naczyniowe				
		Zakrzepica żył głębokich	b/d (1,0)	b/d	b/d (8,2)	b/d
		Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Zapalenie płuc	b/d (4,0)	b/d	b/d (5,1)	b/d		

Źródło: opracowanie własne

---

## 8.15.2. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Ocenę bezpieczeństwa w analizie uzupełniono także o informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Przedstawiono dokumenty odnalezione na stronach internetowych EMA, FDA oraz URPLW MiPB.

### 8.15.2.1. ChPL MabThera® 2014 (EMA)

Leczenie produktem MabThera® wiąże się z występowaniem reakcji związanych z infuzją, które mogą się wiązać z uwalnianiem cytokin i/lub innych mediatorów chemicznych. Przed każdym wlewem należy więc zawsze podać w premedykacji lek przeciwbólowy lub przeciwgorączkowy oraz lek przeciwhistaminowy.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu nadwrażliwości, leki przeciwhistaminowe i glikokortykosteroidy powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera® u osób z chorobami serca w wywiadzie oraz u osób, u których wcześniej występowały działania niepożądane krążeniowo-płucne, należy uwzględnić wystąpienie powikłań krążeniowych. W trakcie infuzji może wystąpić niedociśnienie, należy więc rozważyć przerwanie stosowania leków obniżających ciśnienie na 12 godz. przed infuzją leku MabThera®. Możliwe jest wystąpienie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, niewydolności serca i/lub zawału mięśnia sercowego.

U chorych leczonych produktem MabThera® występuje zwiększone ryzyko zakażeń, w tym także ciężkich. Leku nie należy podawać osobom z czynnymi ciężkimi zakażeniami lub ze znacznym obniżeniem odporności. Istnieje ryzyko reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (donoszono o przypadkach zakończonych zgonem). Chorzy z aktywnym zakażeniem HBV nie powinni być leczeni rytuksymabem.

Po zastosowaniu rytuksymabu zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym.

---

### 8.15.2.2. FDA 2013

W dokumencie FDA z 2013 roku [73], zawierającym charakterystykę produktu Rituxan® (rytuksymab), umieszczono ostrzeżenia dotyczące stosowania tego leku (tzw. „*black box*”), które dotyczą następujących obszarów:

- ⊕ reakcje związane z infuzją leku prowadzące do zgonu, występujące w ciągu 24 godzin od momentu infuzji – około 80% tych zdarzeń zaobserwowano wraz z pierwszą infuzją. Należy obserwować chorego oraz przerwać stosowanie leku w przypadku wystąpienia zdarzenia o ciężkim nasileniu;
- ⊕ reakcje śluzówkowo-skórne o ciężkim nasileniu, prowadzące w niektórych przypadkach do zgonu;
- ⊕ ponowne uaktywnienie wirusowego zapalenia wątroby typu B – w niektórych przypadkach skutkujące piorunującym zapaleniem wątroby, niewydolnością wątroby lub prowadzące do zgonu;
- ⊕ postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa prowadząca do zgonu.

Dodatkowo wymieniane są także:

- ⊕ ciężkie, w tym śmiertelne, bakteryjne, grzybicze, nowe lub reaktywowane wirusowe infekcje, które mogą wystąpić podczas lub po zakończeniu terapii opartej na produkcie leczniczym Rituxan®;
- ⊕ konieczność przerwania infuzji w przypadku pojawienia się ciężkich lub zagrażających życiu arytmii serca wraz z zaleceniem, aby monitorować chorych w trakcie i bezpośrednio po podaniu infuzji, u których odnotowano istotne klinicznie arytmie lub u których w przeszłości wystąpiła arytmia albo angina;
- ⊕ bezpieczeństwo immunizacji chorych żywymi wirusowymi szczepionkami po terapii produktem Rituxan®, które nie zostało jeszcze zbadane – w związku z tym stosowanie tych szczepionek nie jest zalecane;
- ⊕ u chorych z GPA lub MPA należy monitorować morfologię krwi i liczbę płytek krwi w 2 – 4 – miesięcznych odstępach podczas terapii produktem leczniczym Rituxan®, ponieważ niedobory krwinek spowodowane stosowanym lekiem mogą trwać miesiącami po zakończeniu leczenia;
- ⊕ brak danych nt. bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania leków immunosupresyjnych innych niż glikokortykosteroidy w terapii chorych z GPA lub

MPA, u których wykazano zmniejszenie liczby obwodowych komórek B po terapii produktem Rituxan®;

- ⊕ ograniczona liczba danych nt. skuteczności i bezpieczeństwa kolejnych cykli leczenia produktem Rituxan® u chorych z GPA lub MPA. Profil skuteczności i bezpieczeństwa ponownego leczenia tym lekiem nie został jeszcze ustalony.

### **Kobiety w okresie ciąży**

Stosowanie RTX podczas ciąży może być warunkowo dozwolone, jeżeli potencjalne korzyści dla chorej przewyższają ryzyko stosowania leku. Nie ma jednak dostępnych odpowiednich badań dotyczących bezpieczeństwa RTX u kobiet w ciąży. Wykazano, że u noworodków narażonych w życiu płodowym na rytuksymab może być obecny rytuksymab w surowicy oraz może on prowadzić do wystąpienia limfocytopenii komórek B trwającej nie dłużej niż 6 miesięcy [73].

### **Kobiety w okresie laktacji**

Obecnie nie wiadomo, czy rytuksymab przenika do mleka kobiet karmiących. Odnalezione dane sugerują, że przeciwciała w mleku kobiecym uniemożliwiają przenikanie rytuksymabu w większych ilościach [73].

### **Populacja geriatryczna**

W badaniu *RAVE* nie zaobserwowano ogólnych różnic w skuteczności rytuksymabu pomiędzy chorymi w wieku co najmniej 65. lat i młodszymi. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była wyższa w populacji osób starszych. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że w opisywanym badaniu klinicznym nie analizowano wystarczającej liczby chorych w wieku co najmniej 65. lat, aby określić, czy grupa ta odpowiada na leczenie inaczej, niż osoby młodsze [73].

#### **8.15.2.3. URPLWMiPB 2013 (kwiecień oraz listopad)**

W bazie URPLWMiPB odnaleziono 2 dokumenty dotyczące bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu wydane przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.:

- ⊕ Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV (ang. *hepatitis B virus* – wirus zapalenia wątroby typu B) u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera® (rytuksymab) z dnia 08 listopada 2013 roku [81];



- ⊕ Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) a toksyczną nekrolizą naskórka i zespołem Stevensa-Johnsona z dnia 12 kwietnia 2013 roku [82].

W komunikacie z 8 listopada 2013 roku zawarte zostały aktualne zalecenia wynikające z faktu, iż stosowanie rytuksymabu jest związane z reaktywacją zapalenia wątroby typu B u chorych, u których wykryto antygen powierzchniowy HB lub u chorych, u których nie wykryto tego antygeny, jednakże wykryto przeciwciała przeciwko antygenowi rdzeniowemu anti-HB (szczególnie, gdy lek podawano w skojarzeniu z glikokortykosteroidami lub chemioterapią). Zostały one podsumowane następująco:

- ⊕ każdy chory przed rozpoczęciem terapii lekiem MabThera® (rytuksymab) powinien być poddany badaniu przesiewowemu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B;
- ⊕ chorzy z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem;
- ⊕ chorzy z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (ale bez stwierdzonego aktywnego procesu chorobowego) przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych. Chorzy ci powinni być monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Komunikat z 12 kwietnia 2013 roku dotyczy przypadków toksycznej nekrolizy naskórka i zespołu Stevensa-Johnsona u osób z chorobami autoimmunologicznymi i został podsumowany następująco:

- ⊕ u osób z chorobami autoimmunologicznymi bardzo rzadko zgłaszane były ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka oraz zespół Stevensa-Johnsona; jeden przypadek wystąpienia toksycznej nekrolizy naskórka zakończony był zgonem;
- ⊕ u osób z chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego bardzo rzadko zgłaszane były ciężkie pęcherzowe reakcje skórne, w tym śmiertelne przypadki toksycznej nekrolizy naskórka;

---

w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych leczenie produktem MabThera® powinno być na stałe przerwane.

---

## 8.16. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa RTX+GKS oceniono według zaleceń GRADE [14].

Jakość danych z badania *RAVE* oceniono jako średnią – szczegółowe uzasadnienie oceny znajduje się w rozdziale powyżej (Rozdział 8.12).

Jakość danych z badań: *Calich 2014*, *Miloslavsky 2014*, *Keogh 2006* oraz *Stasi 2006* oceniono jako bardzo niską. Są to badania obserwacyjne (z wyjątkiem badania *Miloslavsky 2014*, które jest eksperymentalne), jednoramienne, na niewielkiej grupie chorych (od 10 do 66), retrospektywne (*Calich 2014*) lub prospektywne (*Miloslavsky 2014*, *Keogh 2006*, *Stasi 2006*). W skali NICE oceniono wspomniane badania na 4 (*Stasi 2006*), 5 (*Keogh 2006*) lub 6 punktów (*Calich 2014*, *Miloslavsky 2014*). Z kolei w skali NOS wszystkim badaniom obserwacyjnym przydzielono po 6 gwiazdek. Większość chorych w opisywanych badaniach wykazywała pełną spójność z populacją analizowaną w niniejszym raporcie oraz otrzymywała interwencję badaną spójną z analizowaną w niniejszym raporcie.

Ocenie profilu bezpieczeństwa przypisano wagę krytyczną ponieważ w opinii analityków są to istotne klinicznie punkty końcowe, a w związku z tym mają kluczowe znaczenie podczas wnioskowania o bezpieczeństwie analizowanej terapii.

### Główna analiza

Wyniki z badań jednoramiennych oraz dane dotyczące zgonów z badania *RAVE* wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa RTX+GKS w indukcji remisji w analizowanej populacji chorych. W przypadku danych z badania *RAVE*, gdzie możliwa była konfrontacja RTX+GKS z CYC+GKS nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi technologiami w odniesieniu do znamienego klinicznie punktu końcowego, którym jest częstość występowania zgonów.

W badaniu *Stasi 2006* podczas stosowania terapii nie zaobserwowano ostrych lub opóźnionych działań niepożądanych, natomiast działania niepożądane związane z infuzją wystąpiły u 10% badanych. W badaniu *Calich 2014* zakażenia oportunistyczne (ciężkie i o ciężkim nasileniu) oraz ciężkie przewlekłe zakażenia wystąpiły u 3,0% chorych, a zakażenia nieoportunistyczne (ciężkie i o ciężkim nasileniu) u 13,6% chorych. Publikacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne potwierdzają, że stosowanie RTX

wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zakażeń, także ciężkich. W związku z tym leku nie należy podawać osobom z czynnymi ciężkimi zakażeniami lub ze znacznym obniżeniem odporności (np. chorzy z aktywnym zakażeniem HBV).

W badaniu *Miloslavsky 2014* zdarzenia niepożądane występowały u 81,8% chorych. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi rejestrowanymi w odnalezionych badaniach były infekcje górnych dróg oddechowych, półpasiec, neuropatia popółpaścowa oraz nowotwór złośliwy o ciężkim nasileniu. Autorzy nie określili jednak związku podanych zdarzeń ze stosowanym leczeniem. Spośród dwóch chorych, u których wystąpił nowotwór, jeden był wcześniej narażony na bardzo wysokie dawki CYC. Jest więc możliwe, że wspomniane zdarzenie niepożądane było spowodowane właśnie stosowaniem CYC.

### **Dodatkowa analiza**

Wyniki z dodatkowej analizy bezpieczeństwa dla badania *RAVE* wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa RTX+GKS względem CYC+GKS w całej badanej populacji. W czasie pierwszych 6 miesięcy nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych we wszystkich stopniach nasilenia oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania ogółem. Kolejne miesiące badania potwierdziły te wyniki dla prawie wszystkich wspomnianych zdarzeń niepożądanych (w czasie ok. 3 lat w grupie badanej i ok. 2,8 lat w grupie kontrolnej jedynie w przypadku zdarzeń w 4. stopniu nasilenia zaobserwowano istotnie statystycznie wyższą częstość ich występowania w grupie RTX+GKS – w opinii analityków różnica ta nie była jednak znamienna klinicznie). Podobnie nie wykazano znaczących różnic w częstości zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami w trakcie badania.

Dane z badania *RAVE* dla 18 miesięcy były spójne z danymi po pierwszych 6 miesiącach i na ich podstawie autorzy publikacji *EMA 2013* wyciągnęli następujące wnioski:

- ⊕ ogólny profil bezpieczeństwa chorych nowozdiagnozowanych i po niepowodzeniu poprzedniej terapii jest podobny;
- ⊕ częstość występowania zakażeń (w tym ciężkich) jest zbliżona w grupie nowozdiagnozowanych chorych i po niepowodzeniu poprzedniej terapii;
- ⊕ **częstość występowania leukopenii w co najmniej 2. stopniu nasilenia i trombocytopenii była wyższa w grupie nowozdiagnozowanych chorych w porównaniu do chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii;**

- ⊕ **u chorych nowozdiagnozowanych hospitalizacje wystąpiły tylko w grupie przyjmującej RTX+GKS, natomiast u chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii częstość hospitalizacji była podobna w obydwu grupach – badanej i kontrolnej.**

Znacząco statystycznie (w opinii analityków także klinicznie) przewagę RTX+GKS odnotowano w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie lub definitywnie związanych z leczeniem, zarówno w czasie pierwszych 6, jak i 18 miesięcy. Oznacza to, że zastosowanie RTX+GKS będzie się wiązało ze znacznie mniejszą częstością występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z CYC+GKS.

W czasie 6 pierwszych miesięcy w grupie chorych przyjmujących RTX+GKS znacząco statystycznie częściej występowały zaburzenia takie jak: zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem i obrzęk obwodowy (w opinii analityków różnice te nie były jednak znaczące klinicznie), natomiast istotnie statystycznie rzadziej odnotowywano przypadki chorych z leukopenią ogółem, leukopenią w co najmniej 2. stopniu nasilenia lub z ciężką zakrzepicą żył głębokich.

Podsumowując, RTX w skojarzeniu z glikokortykosteroidami wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa przy uwzględnieniu ostrzeżeń i środków ostrożności, opisanych powyżej (rozdział 8.15.2). W badanej populacji w badaniu *RAVE* terapia ta jest tak samo bezpieczna, jak CYC+GKS. Według *EMA 2013* profil bezpieczeństwa dla chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii jest spójny z profilem dla całej badanej populacji. Dodatkowo, częstość występowania leukopenii w co najmniej 2. stopniu nasilenia i trombocytopenii była wyższa w grupie nowozdiagnozowanych chorych w porównaniu do chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii oraz hospitalizacje u chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii występowały tak samo często w grupie badanej i kontrolnej. W związku z tym można podejrzewać, że RTX+GKS wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa do CYC+GKS w populacji chorych z GPA lub MPA po niepowodzeniu poprzedniej terapii.

## 9. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy niniejszej analizy klinicznej wskazują następujące ograniczenia:

- ⊕ nie odnaleziono danych, na podstawie których można wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie RTX+GKS w populacji chorych z przeciwwskazaniami do CYC; opierając się na zagranicznych wytycznych klinicznych przyjęto więc założenie, że skuteczność i bezpieczeństwo opiniowanej technologii medycznej u chorych z przeciwwskazaniami do CYC może być zbliżona jak u chorych po niepowodzeniu CYC;
- ⊕ ograniczenia badania randomizowanego:
  - analizę bezpieczeństwa z badania RCT przedstawiono dla badanej populacji ogółem, w której prawie 50% stanowili nowozdiagnozowani chorzy;
  - w badaniu *RAVE* w podgrupie chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii 22% chorych nie przyjmowało CYC przed rozpoczęciem badania;
  - większość chorych (ok. 75%) stanowiły osoby z GPA, co może ograniczać wnioskowanie na populację chorych z MPA;
  - po 6 miesiącu trwania badania chorzy mogli rozpocząć przyjmowanie terapii przewidzianej w drugiej grupie (ang. *cross-over*), jeśli w trakcie indukcji remisji wystąpiło u nich zaostrzenie objawów o ciężkim nasileniu; *cross-over* przeszło 7% populacji ITT w grupie RTX+GKS oraz 6% populacji ITT w grupie CYC+GKS;
  - warunki przyjęcia lub odrzucenia opisywanej hipotezy *non-inferiority* były określone dla populacji ogółem, nie zaś dla podgrupy, którą uwzględniono w niniejszej analizie; autorzy raportu EMA (*EMA 2013*) analizują częstość wystąpienia całkowitej remisji choroby przyjmując hipotezę *superiority* dla podgrup, w niniejszej analizie zastosowano podejście analogiczne do podejścia w raporcie *EMA 2013*, choć autorzy badania *RAVE* nie przewidzieli i nie opisali takiego postępowania;

- 
- ⊕ ograniczenia badań jednoramiennych:
    - \* dla wszystkich badań jednoramiennych, uwzględnionych w niniejszej analizie wyniki przedstawiono dla fazy indukcji i podtrzymania remisji łącznie, ponieważ w badaniach nie podano oddzielnych wyników dla fazy indukcji remisji;
    - \* wszyscy chorzy w badaniach *Calich 2014*, *Miloslavsky 2014* oraz 80,0% w badaniu *Stasi 2006* stanowiły osoby z GPA; chorzy z MPA stanowili mniejszość, co może ograniczać wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa RTX+GKS w odniesieniu do tej populacji;
    - \* brak danych nt. odsetka chorych z GPA lub MPA w badaniu *Keogh 2006* – dane sugerują, że w badaniu brali udział tylko chorzy z GPA, natomiast kryteria włączenia przewidywały także chorych z MPA;
    - \* w badaniu *Calich 2014* 7,6% chorych otrzymywało RTX w dawce 1 g, część chorych otrzymywało leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi;
    - \* w badaniach: *Calich 2014*, *Miloslavsky 2014* oraz *Stasi 2006* nie podano odsetka chorych z ciężką lub uogólnioną postacią choroby. Na podstawie dostępnych danych analitycy przyjęli założenie, że odsetek ten we wspomnianych publikacjach jest znaczny.
-

## 10. Wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych z GPA lub MPA za pomocą rytuksymabu w skojarzeniu z glikokortykosteroidami względem cyklofosfamidu w skojarzeniu z glikokortykosteroidami.

Aktualną praktykę kliniczną, która jest finansowana w Polsce w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowi cyklofosfamid p.o. lub i.v. w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono dowody naukowe pozwalające na konfrontację RTX+GKS tylko z CYC p.o.+GKS, nie znaleziono badań dla CYC i.v.+GKS w analizowanej populacji umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie RTX+GKS względem CYC i.v.+GKS. Tak wykonana analiza jest zgodna z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, zgodnie z którym analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

W Charakterystyce Produktów Leczniczych Endoxan® 1 g (i.v.) oraz Endoxan® 50 mg (p.o.) wskazane jest, że stężenia leku we krwi po podaniu dożylnym i doustnym są biorównoważne. Można by więc przypuszczać, że wpływ na chorego cyklofosfamidu w obydwu postaciach jest zbliżony. Jednak przeprowadzone badanie ankietowe wśród polskich specjalistów<sup>18</sup> wykazało, że w praktyce klinicznej wszyscy chorzy otrzymują CYC i.v. Lekarze argumentowali stosowanie dożylnej postaci leku m.in. pewnością, że chory przyjął lek czy mniejszą częstością występowania działań niepożądanych. Argument przemawiający za CYC i.v. z powodu mniejszej toksyczności przytaczany jest także w wytycznych BSR i BHPR z 2014 r. Z kolei w wytycznych NHS-NUH z 2013 r. jako standardowa terapia w indukcji remisji wskazywany jest cyklofosfamid i.v. lub p.o., a wybór drogi podania zależy m.in. od: dostępności infrastruktury/zespołu pielęgniarskiego, charakterystyki chorych, tj. z uwzględnieniem prawdopodobieństwa przestrzegania zaleceń przez chorego oraz wykorzystania tego leku przez oddział. Cyklofosfamid podawany dożylnie wydaje się być więc mniej toksyczny i jest preferowaną opcją terapeutyczną. W populacji chorych z zapaleniem naczyń związanym z ANCA badania kliniczne wskazują na porównywalną skuteczność obydwu postaci leku w indukcji remisji choroby. Natomiast częstość

---

<sup>18</sup> prof. M. Durlik, prof. M. Klinger, prof. M. Nowicki, prof. M. Majdan, prof. M. Korkosz



występowania zdarzeń niepożądanych (takich jak leukopenia czy zakażenia o ciężkim nasileniu) była znacznie niższa wśród chorych przyjmujących CYC i.v. W badaniach, w których nie stosowano leczenia podtrzymującego odnotowano także różnice w częstości nawrotów choroby po zakończeniu leczenia – nawrót choroby występował częściej wśród chorych stosujących dożylną postać leku. Jednak w jednym badaniu, w którym analizie poddano także stosowane leczenie podtrzymujące po wywołaniu indukcji remisji udowodniono, że częstość występowania zarówno indukcji remisji jak i częstość nawrotów nie różnią się między CYC i.v i CYC p.o. [34].

Analiza skuteczności RTX+GKS względem CYC+GKS wykazała znamiennej statystycznie (w opinii analityków w wielu przypadkach także klinicznie) przewagę RTX+GKS nad CYC+GKS dla następujących parametrów istotnych klinicznie: całkowita remisja choroby w ciągu pierwszych 6 i 12 miesięcy (z wyjątkiem wyniku dla podgrupy chorych z zajętej nerkami – prawdopodobnie z powodu ponad dwukrotnie niższej liczby chorych, dla których możliwe było przedstawienie tych danych), nawrót o ciężkim nasileniu w podanych okresach oraz niektóre domeny kwestionariusza SF-36, oceniającego jakość życia chorych z GPA lub MPA w czasie 12 miesięcy.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że RTX+GKS wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa, także przy uwzględnieniu ostrzeżeń i środków ostrożności, opisanych w publikacjach skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne. W grupie chorych z GPA lub MPA, uwzględnionych w badaniu *RAVE*, terapia ta jest tak samo bezpieczna, jak CYC+GKS. Należy uwzględnić, że wg *EMA 2013* profil bezpieczeństwa dla chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii jest spójny z profilem dla całej badanej populacji we wspomnianym badaniu. Dodatkowo częstość występowania leukopenii w co najmniej 2. stopniu nasilenia i trombocytopenii była wyższa w grupie nowozdiagnozowanych chorych w porównaniu do chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii oraz hospitalizacje u chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii występowały tak samo często w grupie badanej i kontrolnej. W związku z tym można podejrzewać, że RTX+GKS wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa do CYC+GKS w populacji chorych z GPA lub MPA po niepowodzeniu poprzedniej terapii.

Nie odnaleziono danych pozwalających na weryfikację skuteczności i bezpieczeństwa RTX+GKS względem wskazanych komparatorów w populacji chorych z przeciwwskazaniami do CYC+GKS. Należy jednak uwzględnić fakt, iż przez zagraniczną organizację wydającą

wytyczne leczenia AAV – BSR i BHPR (wytyczne z 2014 roku) rytuksymab jest preferowany, w przypadku, gdy zastosowanie cyklofosfamidu nie jest wskazane, np. w sytuacji, gdy występuje nietolerancja lub alergia na cyklofosamid, współistniejące infekcje klatki piersiowej, gardła lub moczu oraz zdarzenia niepożądane, wywołane w przeszłości przez cyklofosamid. W tym wskazaniu rytuksymab jest rekomendowany przez NICE (rekomendacja z 2014 roku), FVSG (rekomendacja z 2013 roku) oraz BSR (rekomendacja pozytywna warunkowo z 2012 roku).

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie RTX+GKS w praktyce klinicznej i należy go uznać za metodę skuteczniejszą od CYC+GKS w terapii chorych z GPA lub MPA, u których stwierdzono nieskuteczność terapii CYC+GKS. Możliwe jest także, iż zasadnym jest stosowanie opiniowanej technologii medycznej u chorych z przeciwwskazaniami do CYC+GKS.

## 11. Dyskusja

Wyniki niniejszej analizy wskazują, iż terapia RTX+GKS jest skuteczna oraz bezpieczna.

Wskazanymi w analizie potencjalnymi komparatorami dla RTX+GKS są CYC p.o. lub i.v.+GKS. Odnalezione dowody naukowe pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa opiniowanej technologii medycznej jedynie względem CYC p.o.+GKS. Droga podania cyklofosfamidu ma wpływ na jego kumulację w organizmie oraz na toksyczność. Należy uwzględnić, że wg niektórych zagranicznych organizacji (np. BSR i BHPR) preferowane jest podawanie cyklofosfamidu pulsacyjnie drogą dożylną z powodu mniejszej toksyczności względem ciągłego podawania niewielkich dawek doustnie.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż większość punktów końcowych ocenianych w analizie skuteczności ma wagę krytyczną, ponieważ mają kluczowe znaczenie podczas wnioskowania o skuteczności analizowanej terapii. Zaostrzeniu objawów choroby przypisano wagę wysoką. W opinii analityków nie jest to istotny klinicznie punkt końcowy, ma on jednak wpływ na jakość życia chorych, a więc na punkt końcowy o wadze krytycznej. Wagę punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa oceniono natomiast na krytyczną. Szczegółowe uzasadnienie oceny znajduje się w powyższych rozdziałach (Rozdziały 8.12 i 8.16).

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Wyniki skuteczności oparte zostały na badaniu randomizowanym z liczną i zróżnicowaną grupą chorych, dane uzupełniono także o wyniki badania jednoramiennego. Dane o bezpieczeństwie zaczerpnięto w głównej mierze z badań jednoramiennych, jednak uzupełniono je o dodatkową analizę bezpieczeństwa opartą na szerszej populacji chorych oraz o specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została także jako średnia. W raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badanie kliniczne jak też badania jednoramiennie (zarówno obserwacyjne jak i eksperymentalne) przeprowadzone na reprezentatywnej i różnorodnej populacji chorych. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za odpowiednią do poprowadzenia wniosku, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 6 nieopublikowanych badań: 4 trwające (2 rekrutujące i 2 nierekrutujące chorych) oraz 2 zakończone. Badania te sponsorowane są przez różne instytucje. Po opublikowaniu, badania te mogą uzupełnić obecny stan wiedzy, dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RTX+GKS w grupie chorych z zapaleniem naczyń związanym z ANCA. Z wyjątkiem badania, do którego włączani byli chorzy uczestniczący w badaniu RAVE, żadne z badań nie posiada grupy kontrolnej. Opublikowanie tych badań może więc tylko nieznacznie wpłynąć na wyniki niniejszej analizy.

Do analizy włączono 4 przeglądy systematyczne, które jednak nie mogły stanowić podstawy niniejszej analizy. Przeglądy zostały przeprowadzone w znacznie szerszej populacji chorych niż populacja przewidziana we wniosku refundacyjnym. W wyniku przeszukania bazy CRD odnaleziono dodatkowe 2 dokumenty dotyczące stosowania RTX w populacji chorych z zapaleniem naczyń związanym z ANCA. Dokumenty te nie spełniały kryteriów włączenia do analizy (nie spełniały kryteriów Cook), dlatego nie zostały włączone do niniejszego opracowania, zostały jednak opisane w dyskusji. W dokumencie z 2013 roku wydanym przez ScHARR (ang. *School of Health and Related Research* – jednostka Uniwersytetu w Sheffield zajmująca się prowadzeniem badań, nauczaniem i doradztwem w zakresie zdrowia) [19] opisano sposób wykorzystania rytuksymabu w leczeniu chorych z GPA lub MPA. Natomiast w dokumencie wydanym przez NHS (ang. *National Health Service* – brytyjski system służby zdrowia) w 2011 roku [26] opisane zostały sposoby leczenia zapalenia naczyń związanych

z ANCA oraz wskazania do stosowania rytuksymabu. W obydwu dokumentach odniesiono się do przeprowadzonych badań RCT dotyczących porównania rytuksymabu i.v. 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. z cyklofosfamidem (badanie *RAVE*) oraz równoczesnego stosowania rytuksymabu i.v. 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. z cyklofosfamidem w porównaniu do stosowania jedynie cyklofosfamidu (nieopublikowane badanie *RITUXVAS*). Według autorów opracowań dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa opierające się jedynie na 2 badaniach RCT są ograniczone. Dodatkowo zwraca się uwagę na niejednoznaczne określenie ciężkości choroby oraz przeprowadzenie badań w nieznacznie różnych populacjach. Autorzy publikacji uznali, że badanie *RAVE* posiada niskie ryzyko błędu, jednakże zwracają uwagę na nietypowe kryteria statystyczne przyjęte do określenia podejścia do testowanej hipotezy na poziomie *non-inferiority*.

Wspomniana hipoteza badawcza w badaniu *RAVE*, dotycząca całkowitej remisji choroby, została zaprojektowana dla całej populacji uwzględnionej w badaniu. Autorzy badania wskazują, że do osiągnięcia 83% mocy testu statystycznego dla hipotezy *non-inferiority* konieczne jest włączenie do analizy co najmniej 100 chorych w każdej z grup. W podgrupie chorych uwzględnionych w niniejszej analizie uczestniczyło 51 oraz 50 osób, przyjmujących odpowiednio RTX+GKS oraz CYC+GKS. Podana moc statystyczna nie może więc zostać spełniona i w analizie przyjęto, iż dane dla podgrupy będą analizowane analogicznie jak przy podejściu mającym wykazać wyższość interwencji badanej nad kontrolną (za EMA).

Gdyby jednak częstość występowania całkowitej remisji choroby w podgrupie osób po niepowodzeniu poprzedniej terapii była analizowana przy założeniach hipotezy *non-inferiority*, określenie czy zostały spełnione warunki umożliwiające przyjęcie lub odrzucenie badanej hipotezy byłoby utrudnione. Przykładowo, dla wyniku po 6 i 12 miesiącach przedstawionego powyżej (Rozdział 8.10.1) na podstawie dolnej granicy przedziału ufności można wnioskować, iż wynik świadczy o przewadze terapii RTX+GKS nad CYC+GKS, jednak do odrzucenia hipotezy *non-inferiority* i przyjęcia *superiority* konieczne jest także potwierdzenie, że dolna granica 95% CI w grupie leczonej RTX+GKS wynosi co najmniej 50%. Nie odnaleziono wystarczających danych by to ocenić, przyjętą hipotezę *superiority* należałoby traktować z ostrożnością. Z kolei w sytuacji, gdy możliwe byłoby przyjęcie hipotezy *non-inferiority* (dane po 18 miesiącach oraz po dostosowaniu wyniku do typu ANCA oraz ośrodka badawczego, na podstawie dolnej granicy przedziału ufności można wnioskować, iż wynik świadczy o tym, że terapia RTX+GKS jest nie gorsza niż CYC+GKS, jednak do przyjęcia hipotezy *non-inferiority* konieczne jest także osiągnięcie punktu końcowego przez co najmniej 40% chorych w grupie kontrolnej (gdy odsetek w grupie

---

badanej jest niższy), warunek ten nie musiał zostać spełniony – odsetek zdarzeń w grupie badanej jest wyższy. Przyjęcie hipotezy *non-inferiority* należałoby traktować z ostrożnością.

---

## 12. Załączniki

### 12.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 22

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla rytuksymabu oraz porównania rytuksymabu względem cyklofosfamid w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Prospective, Observational Safety Study of Patients With Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis Treated With Rituximab.	NCT01613599	Trwające, ale nierekrutujące chorych	Genentech	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa leku MabThera®/Rituxan® (rytuksymab) w leczeniu chorych z GPA lub MPA.	Czerwiec 2012	Maj 2017
An open label, prospective, post marketing study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of rituximab with glucocorticoids in adult patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangitis.	NCT02115997	Trwające, ale nierekrutujące chorych	Hoffmann-La Roche	Jednoramienne, prospektywne, eksperymentalne, wielośrodkowe	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu (Ristova®) w skojarzeniu z glikokortykosteroidami w leczeniu chorych z GPA lub MPA.	Maj 2014	Kwiecień 2016
Short-Course Glucocorticoids and Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis (SCOUT).	NCT02169219	Trwające, w trakcie rekrutacji chorych	Massachusetts General Hospital	Pilotażowe, eksperymentalne, jednoramienne, prospektywne	Ocena skuteczności 8-tygodniowej terapii glikokortykosteroidami skojarzonej z rytuksymabem w leczeniu chorych z zapaleniem naczyń związanym z ANCA.	Czerwiec 2014	Grudzień 2016

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Rituximab for ANCA-associated Vasculitis (RAVE) Long-Term Follow-Up Study.	NCT01586858	Trwające, w trakcie rekrutacji chorych	Johns Hopkins University	Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Długoterminowa ocena skuteczności stosowania rytuksymabu w leczeniu chorych z GPA lub MPA, którzy wzięli udział w badaniu RAVE.	Maj 2012	b/d
An Open Label Pilot Study Examining the Use of Rituximab in Patients With Wegener's Granulomatosis Who Have Experienced Disease Relapse on Standard Therapies.	NCT00072592	Zakończone, nieopublikowane	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Pilotażowe, eksperymentalne, jednoramienne, prospektywne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w leczeniu chorych z GPA z nawrotem po leczeniu terapią standardową.	Październik 2003	Sierpień 2005
Pilot Study of Rituximab Therapy for Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Vasculitis Resistant to Conventional Therapy.	NCT00293072	Zakończone, nieopublikowane	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust <u>Współpraca:</u> Roche Pharma AG	Jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w leczeniu chorych na toczeń rumieniowaty lub zapalenie naczyń związane z ANCA.	Marzec 2002	Maj 2005

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 05.09.2014 r.

## 12.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 23.**  
**Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, Rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, Rozdział 3.3
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Rozdziały 5, 6.1 i 7
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, Rozdziały 8.4 i 8.5
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 8.3.3



**Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 8.10, 8.12, 8.13, 8.15 i 8.16
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdziały 8.4.3 i 8.5.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdziały 8.3.1, 8.4.1 i 8.5.1
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 8.3.3, 8.4.3 i 8.5.3
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 12.6
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 12.6
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 12.6
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 12.6
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 12.6
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 12.6
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 12.6
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 12.6
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 8.10, 8.11, 8.12, 8.13, 8.14 i 8.15

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 8.15.2

Źródło: opracowanie własne

## 12.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 24.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, kw, ot, ti]
#1	Vasculitis OR Vasculitide OR Vasculitides OR Angiitis OR Angitis OR Angiitides	91351	518	36272
#2	Antineutrophil OR "Anti neutrophil" OR "Anti-neutrophil" OR neutrophil	130916	3348	79562
#3	Cytoplasmic	684564	406	145838
#4	Antibody OR Antibodies OR "Immune factor"	1163241	19641	831353
#5	#2 AND #3 AND #4	7943	104	4751
#6	ANCA OR "Pauci immune" OR "Pauci-immune"	7004	159	8542
#7	#5 OR #6	8991	188	10115
#8	#1 AND #7	5376	117	5663
#9	Granulomatosis OR Granulomatoses OR Granulomatous OR Microscopic	167793	1610	187139
#10	Polyangiitis OR Polyarteritis OR Polyangiitides OR Polyangiitide OR "Necrotizing respiratory" OR Pneumogenic	23239	81	5539
#11	#9 AND #10	8246	57	2819
#12	#1 AND #9	9636	88	6223
#13	Wegener OR Wegener*	9587	206	7804
#14	#8 OR #11 OR #12 OR #13	15364	307	14412
#15	Rituximab OR Mabthera OR Rituxan OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR Reditux OR Rituxin OR "CD20 antibody" OR "CD-20 antibody" OR "CD 20 antibody"	15933	1106	24188 <sup>^</sup>
#16	random* OR randomised OR randomized OR controlled OR control OR prospectiv OR prospectiv* OR comparativ OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospectiv OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR "systematic review" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR review	11947390	b/d	11860670 <sup>^^</sup>
#17	#14 AND #15 AND #16	327	42 <sup>^^</sup>	473

<sup>^</sup>zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

<sup>^</sup>zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący typu publikacji

<sup>^^</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (II etap) – 33, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 9 (I etap)

Źródło: opracowanie własne  
Data wyszukiwania: 04.12.2014 r.

**Tabela 25.**  
**Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap**

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, kw, ot, ti]
#1	Vasculitis OR Vasculitide OR Vasculitides OR Angiitis OR Angitis OR Angiitides	91351	518	36317
#2	Antineutrophil OR "Anti neutrophil" OR "Anti-neutrophil" OR neutrophil	130939	3348	79698
#3	Cytoplasmic	684633	406	145997
#4	Antibody OR Antibodies OR "Immune factor"	1163343	19641	832382
#5	#2 AND #3 AND #4	7944	104	4759
#6	ANCA OR "Pauci immune" OR "Pauci-immune"	7006	159	8554
#7	#5 OR #6	8993	188	10127
#8	#1 AND #7	5378	117	5668
#9	Granulomatosis OR Granulomatoses OR Granulomatous OR Microscopic	167815	1610	187319
#10	Polyangiitis OR Polyarteritis OR Polyangiitides OR Polyangiitide OR "Necrotizing respiratory" OR Pneumogenic	23242	81	5550
#11	#9 AND #10	8248	57	2828
#12	#1 AND #9	9638	88	6232
#13	Wegener OR Wegener*	9589	206	7810
#14	#8 OR #11 OR #12 OR #13	15369	307	14425
#15	Cyclophosphamide OR Cyclophosphamides OR Cyclophosphamid OR Alkyroxan OR "b 518" OR b518 OR "b-518" OR Carloxan OR Ciclofosfamida OR Ciclolen OR Cicloxal OR Clafen OR "Cyclo-cell" OR "Cyclo cell" OR Cycloblastin OR Cycloblastine OR Cyclofos OR Cyklofosfamid OR Cyclofosfamid OR Cyclofosfamide OR Cyclophar OR Cyclophosphan OR Cyclophosphane OR Cyclostin OR Cycloxan OR Cyphos OR Cytophosphan OR Cytophosphane OR Cytoxan OR "Endocyclophosphate" OR Endoxan OR Endoxana OR Endoxon OR Enduxan OR Genoxal OR Ledoxan OR Ledoxina OR Mitoxan OR Neosan OR Neosar OR Noristan OR "NSC 26271" OR "NSC-26271" OR NSC26271 OR "NSC 2671" OR "NSC2671" OR "NSC-2671" OR Procytox OR Procytoxide OR Semdoxan OR Sendoxan OR Syklofosfamid	351151	7333	60506^
#16	prospectiv OR prospectiv* OR comparativ OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR "cross-sectional" OR "cross	9176641	b/d	9034816^^

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, kw, ot, ti]
	sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial*			
#17	#14 AND #15 AND #16	840	85^^	992

^zastosowano także deskryptor tn (ang. *trade name*) dotyczący nazwy handlowej

^^zastosowano także deskryptor pt (ang. *publication type*) dotyczący typu publikacji

^^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 05.12.2014 r.

## 12.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 26.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	Rituximab AND vasculitis	2
	MabThera AND vasculitis	1
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	Rituximab	24
	MabThera	24
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	Rituximab AND vasculitis	20
	MabThera AND vasculitis	0
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	Rituximab AND vasculitis	19
	MabThera AND vasculitis	19
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Rytuksymab	9
	MabThera	14

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 08.12.2014 r.

## 12.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 27.

Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących leczenia układowego zapalenia naczyń

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
Murgia 2014 [67]	5/5	Baza Medline (do czerwca 2014 r.)	Podsumowanie i omówienie dowodów naukowych dotyczących stosowania leków biologicznych w terapii układowego zapalenia naczyń związanego z ANCA.	<p>41 publikacji, w tym: 13 publikacji dla RTX w populacji chorych z GPA lub MPA (4 badania RCT, 5 badań jednoramiennych i 4 serie przypadków)</p> <p><u>Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy:</u></p> <p><u>RTX+GKS vs CYC+GKS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RAVE (Stone 2010);</li> <li>• RTX+GKS;</li> <li>• Keogh 2006;</li> <li>• Stasi 2006.</li> </ul>	<p>Standardowa terapia układowego zapalenia naczyń związanego z ANCA oparta jest na CYC+GKS, za pomocą którego indukuje się remisję choroby. Terapia ta skutkuje jednak występowaniem działań niepożądanych o ciężkim nasileniu. Ponadto, za pomocą standardowej terapii kontrolowanie aktywności choroby jest utrudnione w przypadkach oporności lub nawrotów.</p> <p>RTX w połączeniu z GKS jest zatwierdzonym przez FDA i EMA lekiem biologicznym stosowanym w celu indukcji remisji u chorych z układowym zapaleniem naczyń. Może być on z powodzeniem stosowany w skojarzeniu z GKS (zamiast CYC+GKS) w I linii leczenia w celu indukcji remisji u chorych z MPA lub GPA, zwłaszcza u młodych chorych w celu zachowania płodności lub u starszych, którzy nie tolerują innych leków cytotoksycznych. Istnieje potrzeba przeprowadzenia kolejnych badań, by ocenić długookresową skuteczność i bezpieczeństwo RTX w terapii układowego zapalenia naczyń.</p>

Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
<i>Silva-Fernández 2014</i> [69]	5/5	Baza Medline (od 1940 r. do kwietnia 2013 r.), Embase (od 1972 r. do kwietnia 2013 r.), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (od 1993 r. do kwietnia 2013 r.) <u>Dodatkowo:</u> abstrakty konferencyjne <i>American College of Rheumatology 2011-2012</i> i <i>European League against Rheumatism 2011-2013</i>	Analiza aktualnych dowodów naukowych dotyczących zastosowania leków biologicznych w leczeniu układowego zapalenia naczyń.	80 badań, w tym: 8 badań RCT, 16 badań otwartych, 1 badanie kliniczno-kontrolne i 55 serii przypadków  <u>Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy:</u> <u>RTX+GKS vs CYC+GKS:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ <i>RAVE (Stone 2010);</i></li> <li><u>RTX+GKS:</u></li> <li>⊕ <i>Keogh 2006;</i></li> <li>⊕ <i>Stasi 2006.</i></li> </ul>	RTX+GKS może być zalecany u wybranych chorych na układowe zapalenie naczyń odporne na standardową terapię lub gdy stosowanie CYC+GKS nie jest wskazane (np. kobiety w wieku rozrodczym). Dostępne dane dotyczące pozostałych leków opierają się na wynikach nielicznych badań RCT, w większości na badaniach obserwacyjnych i seriach przypadków, co może przeszacowywać skuteczność tych leków. Istnieje potrzeba przeprowadzenia badania RCT na dużej próbie, aby określić znaczenie leków w terapii układowego zapalenia naczyń.
<i>Lee 2008</i> [66]	5/5	Baza Medline i Embase (od 2002 r. do maja 2007 r.)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych metod leczenia układowego zapalenia naczyń związanego z ANCA.	Nie podano liczby badań włączonych do przeglądu, natomiast w rozdziale dotyczącym RTX opisano 18 badań, w tym: 1 badanie RCT, 9 badań jednoramiennych oraz 8 badań, opisujących jeden lub więcej przypadków.  <u>Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy:</u> <u>RTX+GKS:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ <i>Keogh 2006;</i></li> <li>⊕ <i>Stasi 2006.</i></li> </ul>	Pulsacyjne i skrócone cykle CYC+GKS są obecnie stosowane w celu indukcji remisji. Redukcja liczby limfocytów B przy pomocy RTX+GKS może być korzystną metodą uzyskiwania remisji, jednakże dowody ograniczają się do badań bez grup kontrolnych oraz istnieje niepewność dotycząca skuteczności RTX+GKS w populacji chorych z ziarniniakowatością w porównaniu do populacji chorych z zapaleniem naczyń (czyli szerszej grupy).
<i>Ramos-Casals</i>	4/5 (brak krytycznej oceny)	Baza Medline (od stycznia 1990 do	Ocena aktualnych dowodów naukowych na zastosowanie	8 badań RCT, 54 badania jednoramienne oraz serie	RTX+GKS powinien być lekiem pierwszego wyboru w leczeniu chorób



Badanie	Kryteria Cook	Przeszukane bazy i data ich przeszukiwania	Cel przeglądu	Liczba badań włączonych w przeglądzie wraz z ich metodyką Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy	Wnioski
2008 [68]	wiarygodności badań włączonych do przeglądu)	grudnia 2007 r.)	leków biologicznych w leczeniu chorób autoimmunologicznych układowych.	<p>przypadków z liczbą chorych powyżej 10.</p> <p><u>Badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy:</u></p> <p><u>RTX+GKS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Keogh 2006;</li> <li>⊕ Stasi 2006.</li> </ul>	<p>autoimmunologicznych układowych w przypadku oporności na terapię standardową (brak odpowiedzi na glikokortykosteroidy oraz co najmniej 2 leki immunosupresyjne).</p> <p>Leki biologiczne stosowane są powszechnie w terapii chorób autoimmunologicznych układowych, pomimo braku zaleceń FDA oraz EMA. Dowody ich skuteczności i bezpieczeństwa we wspomnianych chorobach są oparte na niewielu badaniach RCT oraz dużej liczbie badań obserwacyjnych i serii przypadków, które wiążą się z ryzykiem przeszacowania skuteczności oraz niedoszacowania bezpieczeństwa. Stosunek korzyści do ryzyka powinien być rozpatrywany indywidualnie dla każdego chorego.</p>

Źródło: opracowanie własne

## 12.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

RAVE (publikacje: Stone 2010 [80], Miloslavsky 2013 <sup>1</sup> [76], EMA 2013 <sup>2</sup> [72], FDA 2013 [73], Specks 2013 <sup>3</sup> [78], Geetha 2014 <sup>4</sup> [74])
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepiione, podwójnie maskowane</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> tak, randomizacja blokowa w stosunku 1:1, ze stratyfikacją przeprowadzoną na podstawie umiejscowienia choroby oraz typu ANCA (PR3 lub MPO). Schemat randomizacji wygenerowany, zapisany oraz kontrolowany przez <i>Pharmaceutical Product Development Inc.</i> (PPDI – organizacja prowadząca badania naukowe na zlecenie);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> badacze nie byli świadomi przypisanego leczenia do chorych, a wyniki każdego chorego były oceniane przez dwóch niezależnych lekarzy. Opakowanie, etykiety, korespondencja oraz procedury medyczne zostały zaprojektowane tak, aby utrzymać zaślepienie. Chorzy przyjmowali niepodpisane zestawy doustnych roztworów (PLC oraz CYC) oraz infuzje dożylnie (RTX oraz PLC). W celu zminimalizowania ryzyka ujawnienia rodzaju terapii, chorzy mieli nosić na głowie czapki przez okres równy okresowi przyjmowania CYC/CYC PLC oraz 6 miesięcy po zaprzestaniu jego przyjmowania w celu ukrycia przedzierzenia włosów, co stanowi częstą konsekwencję stosowania CYC. Zaślepienie nie zostało odkryte u chorych z niepowodzeniem terapii w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Jeśli chory z ciężkim zaostrzeniem objawów choroby lub z ograniczonym zaostrzeniem objawów wymagającym zastosowania CYC między 5. wizytą (tydzień przed ostatnią dawką RTX/PLC), a 8. wizytą (wizyta w 6. miesiącu) zdecydował się na kontynuację leczenia mógł zmienić rodzaj interwencji zachowując zaślepienie. Po zmianie interwencji chory rozpoczyna od nowa schemat indukcji remisji. Wszystkie przypadki zmiany leczenia zostały udokumentowane, a wyniki uzyskane w tej grupie poddane osobnej analizie wtórnej.</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> w badaniu utracono ogółem 73 (37,1%) z 197 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊙ <b>w grupie badanej</b> utracono łącznie 38 (38,4%) chorych:           <ul style="list-style-type: none"> <li>⊙ <i>w pierwszych 6 miesiącach:</i> 17* (8,6%) chorych (8 (4,1%) chorych zmieniło rodzaj terapii na inny niż stosowany w badaniu, 7 (3,6%) chorych utracono z powodu wczesnego niepowodzenia leczenia oraz po 6 (3,0%) chorych zmieniło leczenie oraz przerwało udział w badaniu);</li> <li>⊙ <i>między 6 a 12 miesiącem:</i> 8* (4,1%) chorych (po 4 (2,0%) chorych zmieniło rodzaj terapii na inny niż stosowany w badaniu oraz na terapię bez zaślepienia);</li> <li>⊙ <i>między 12 a 18 miesiącem:</i> 13* (6,6%) chorych (10 (5,1%) chorych zmieniło rodzaj terapii na terapię bez zaślepienia oraz po 3 (1,5%) chorych zmieniło leczenie na terapię inną niż stosowaną w badaniu oraz przerwało udział w badaniu);</li> </ul> </li> <li>⊙ <b>w grupie kontrolnej</b> utracono łącznie 35 (35,7%) chorych:           <ul style="list-style-type: none"> <li>⊙ <i>w pierwszych 6 miesiącach:</i> 20* (10,2%) chorych (po 8 (4,1%) chorych zmieniło leczenie oraz przerwało udział w badaniu, 7 (3,6%) chorych zmieniło rodzaj terapii na inny niż stosowany w badaniu, 2 (1,0%) chorych utracono z powodu wczesnego niepowodzenia leczenia);</li> <li>⊙ <i>między 6 a 12 miesiącem:</i> 11* (5,6%) chorych (7 (3,6%) chorych zmieniło rodzaj terapii na terapię bez zaślepienia, 4 (2,0%) chorych zmieniło terapię na inną niż stosowaną w badaniu oraz 1 (0,5%) chory przerwał udział w badaniu);</li> <li>⊙ <i>między 12 a 18 miesiącem:</i> 4* (2,0%) chorych (3 (1,5%) chorych zmieniło rodzaj terapii na terapię bez zaślepienia oraz 1 (0,5%) chorego utracono z powodu zmiany leczenia na terapię inną niż stosowaną w badaniu, natomiast 1 (0,5%) chory przerwał udział w badaniu).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak; analizie poddano wszystkich zrandomizowanych chorych;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Genentech, Biogen Idec, National Institutes of Allergy and Infectious Diseases;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 9 (USA, Holandia);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> całkowity okres obserwacji wynosił 18 miesięcy (faza indukcji remisji – 6 miesięcy, następnie faza podtrzymania remisji – do 18 miesięcy (publikacja <i>Specks 2013</i>); po 18. miesiącu chorzy byli leczeni najbardziej odpowiednim leczeniem w opinii klinicysty, gdzie średni okres obserwacji wynosił 3,0 oraz 2,8 roku</p>

**RAVE**  
(publikacje: Stone 2010 [80], Miloslavsky 2013<sup>1</sup> [76], EMA 2013<sup>2</sup> [72], FDA 2013 [73], Specks 2013<sup>3</sup> [78], Geetha 2014<sup>4</sup> [74])

odpowiednio w grupie RTX+GKS i CYC+GKS;

**Analiza statystyczna:**

**Pierwszorzędowy punkt końcowy:**

- ⊗ aby uznać RTX+GKS za terapię nie gorszą niż CYC+GKS (*non-inferiority*) w indukowaniu całkowitej remisji: dolna granica 95% CI dla różnicy między grupą badaną a kontrolną musiała wynosić od -20 do 0% po 6, 12 lub 18 miesiącach, oraz, jeżeli wynik w grupie badanej był niższy niż w grupie kontrolnej, to w grupie kontrolnej punkt końcowy musiał osiągnąć co najmniej 40% chorych; w przypadkach innych niż wyżej opisane hipoteza *non-inferiority* była odrzucana. W przypadku gdy różnica między grupą badaną a kontrolną wynosiła więcej niż -20% uznano terapię RTX+GKS za gorszą od terapii CYC+GKS;
- ⊗ aby uznać RTX+GKS za terapię lepszą niż CYC+GKS (*superiority*) w indukowaniu całkowitej remisji: dolna granica 95% CI dla różnicy między grupą badaną a kontrolną musiała wynosić więcej niż 0% oraz dolna granica 95% CI w grupie leczonej RTX+GKS powinna wynosić co najmniej 50%.

**Pozostałe punkty końcowe:**

- ⊗ o istotności statystycznej wyników dla pozostałych punktów końcowych wnioskowano na podstawie 95% CI oraz p-wartości (istotność statystyczna  $p < 0,05$ )

**Podejście do testowania hipotezy:** *non-inferiority* dla pierwszorzędowego punktu końcowego (osiągnięcie całkowitej remisji choroby), *superiority* dla pozostałych punktów końcowych.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ zdiagnozowana GPA lub MPA spełniająca kryteria diagnostyczne zgodne ze zrewidowaną definicją Chapel Hill Consensus Conference;
- ⊗ pozytywna reakcja ANCA z proteinazą-3 lub mieloperoksydazą;
- ⊗ choroba nowozdiagnozowana w momencie skringingu lub z ciężkimi, zaostrzającymi się objawami;
- ⊗ wynik BVAS/WG  $\geq 3$ ;
- ⊗ ciężka postać choroby tj. obecność co najmniej 1 objawu większego w skali BVAS/WG lub postać choroby będąca wskazaniem do zastosowania cyklofosfamidu w celu indukcji remisji. Zgodnie z obecnymi standardami wszystkim chorym można było przypisać wskazanie leczeniem cyklofosfamidem i glikokortykosteroidami z powodu wystąpienia ciężkich objawów choroby.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ zespół Churg-Strauss lub przeciwkłębuszkowe zapalenie błony podstawnej;
- ⊗ ograniczona aktywność choroby nie będąca wskazaniem do stosowania cyklofosfamidu;
- ⊗ krwotoki pęcherzykowe wymagające wentylacji mechanicznej;
- ⊗ stężenie kreatyniny wyższe niż 4,0 mg/dl świadczące o niewydolności nerek związane z obecną aktywnością choroby nerek;
- ⊗ miano leukocytów mniejsze niż 4 000/mm<sup>3</sup> lub miano płytek krwi mniejsze niż 120 000/mm<sup>3</sup>;
- ⊗ stężenie transaminaz wątrobowych w surowicy przewyższające górną granicę normy ponad 2,5 razy;
- ⊗ alergia na przeciwciała monoklonalne lub białka mysie;
- ⊗ aktywne infekcje układowe w momencie skringingu;
- ⊗ głębokie zakażenia tj. zapalenie kości, septyczne zapalenie stawów, zapalenie płuc z powikłaniem ropniaka w wywiadzie;
- ⊗ zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C lub wirusem HIV w wywiadzie;
- ⊗ ostra lub przewlekła choroba wątroby, na tyle poważna, aby wykluczyć chorego z udziału w badaniu;
- ⊗ nowotwór aktywny lub występujący w ciągu ostatnich 5 lat (chorzy z płaskonabłonkowym rakiem skóry, rakiem skóry komórek podstawnych lub z rakiem szyjki macicy *in situ* mogą być włączeni do badania jeśli przeszli leczenie chirurgicznie);
- ⊗ otrzymanie żywej szczepionki w ciągu ostatnich 4 tygodni przed momentem randomizacji;
- ⊗ stosowanie doustne lub dożylnie cyklofosfamidu w ciągu ostatnich 4 miesięcy przed włączeniem do

<b>RAVE</b> (publikacje: Stone 2010 [80], Miloslavsky 2013 <sup>1</sup> [76], EMA 2013 <sup>2</sup> [72], FDA 2013 [73], Specks 2013 <sup>3</sup> [78], Geetha 2014 <sup>4</sup> [74])			
badania; <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie glikokortykosteroidów dłużej niż 14 dni przed skringiem;</li> <li>• raportowane zdarzenia niepożądane spowodowane stosowaniem terapii standardowej w wywiadzie (tj. hipoplazja szpiku, krwotok z pęcherza moczowego lub nowotwory związane ze stosowaniem cyklofosfamid);</li> <li>• terapia rytuksymabem lub alemtuzumabem w wywiadzie;</li> <li>• leczenie przy udziale wymiany osocza w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed wizytą skringową.</li> </ul>			
Dane demograficzne			
Parametr		Grupa badana (RTX+GKS)	Grupa kontrolna (CYC+GKS)
Liczba chorych		99	98
Mężczyźni, n (%)		46 (46,5)	53 (54,1)
Wiek w momencie pojawienia się objawów, średnia (SD) [lata]		54,0 (16,8)	51,5 (14,1)
Rasa lub przynależność etniczna, n (%)	Biała	91 (92,0)	93 (94,9)
	Czarna	3 (3,0)	3 (3,1)
	Azjatycka	1 (1,0)	0 (0,0)
	Inna	4 (4,0)	2 (2,0)
Przynależność etniczna, n (%)	Inna niż hiszpańska lub latynoska	91 (91,9)	93 (94,9)
	Hiszpańska lub latynoska	6 (6,1)	3 (3,1)
	Nieokreślona	2 (2,0)	2 (2,0)
Postać choroby określona za pomocą ANCA, n (%)	GPA <sup>^</sup>	74 (74,7)	74 (75,5)
	MPA	24 (24,2)	24 (24,5)
	Nieokreślona	1 (1,0)	0 (0,0)
Nowozdiagnozowani w momencie włączenia do badania, n (%)		47 (47,5)	48 (49,0)
Czas trwania choroby przed włączeniem do badania u chorych z nawrotem choroby, średnia (SD) [lata]		6,5 (6,7)	5,3 (7,4)
Ekspozycja na cyklofosfamid przed włączeniem do badania u chorych z nawrotem choroby, n (%)		81 (81,8)	73 (74,5)
Wyniki w ocenie aktywności choroby i jakości życia, średnia (SD)	Skala BVAS/WG <sup>^^</sup>		8,5 (3,2)
	Ogólna ocena lekarza		5,7 (2,4)
	Wskaźnik VDI (ang. <i>Vasculitis Damage Index</i> – wskaźnik uszkodzenia naczyń)		1,4 (1,8)
	Kwestionariusz SF-36 <sup>^^^</sup>	Domena fizyczna	37,2 (9,8)
Domena psychiczna		41,7 (13,2)	44,0 (11,4)
Zajęte narządy, n (%)	Symptomy i objawy ogólne <sup>#</sup>		55 (55,6)
	Objawy skórne		20 (20,2)
	Błona śluzowa i oczy		27 (27,3)
	Ucho, nos i gardło		60 (60,6)
	Zapalenie osierdzia		0 (0,0)

<b>RAVE</b> (publikacje: Stone 2010 [80], Miloslavsky 2013 <sup>1</sup> [76], EMA 2013 <sup>2</sup> [72], FDA 2013 [73], Specks 2013 <sup>3</sup> [78], Geetha 2014 <sup>4</sup> [74])					
	Niedokrwienie krezki		2 (2,0)	0 (0,0)	
	Powikłania płucne	Ogółem	51 (51,5)	53 (54,1)	
		Krwawienie pęcherzykowe	27 (27,3)	24 (24,5)	
		Zmiany wewnątrzskrzelowe	4 (4,0)	9 (9,2)	
		Guzki lub wnęki płucne	18 (18,2)	27 (27,6)	
		Inne infiltracje tkanki płuc	25 (25,3)	21 (21,4)	
		Zapalenie opłucnej	8 (8,1)	9 (9,2)	
		Niewydolność oddechowa	2 (2,0)	0 (0,0)	
	Powikłania nefrologiczne <sup>##</sup>	Ogółem	65 (65,7)	65 (66,3)	
		Krwimocz	28 (28,3)	28 (28,6)	
		Wydalenie czerwonych krwinek	37 (37,4)	35 (35,7)	
		Klirens kreatyniny, średnia (SD) [ml/min]	54 (3)	69 (4)	
	Powikłania neurologiczne	Ogółem	25 (25,3)	15 (15,3)	
		Porażenie nerwów czaszkowych	0 (0,0)	1 (1,0)	
		Zapalenie opon mózgowych	1 (1,0)	0 (0,0)	
		Zapalenie pojedynczego nerwu motorycznego	11 (11,1)	9 (9,2)	
		Czuciowa neuropatia obwodowa	22 (22,2)	13 (13,3)	
	Obecność przeciwciał ANCA w momencie rozpoznania, n (%)	Mierzona metodą immunofluorescencji	Ogółem	97 (98,0)	94 (95,9)
			C-ANCA	65 (65,7)	61 (62,2)
			P-ANCA	33 (33,3)	33 (33,7)
Mierzona metodą ELISA		Ogółem	97 (98,0)	98 (100,0)	
		Proteinaza 3 ANCA	66 (66,7)	65 (66,3)	
		Mieloperoksydaza-ANCA	32 (32,3)	33 (33,7)	
Dawka glikokortykosteroidów przyjętych w ciągu ostatnich 14 dni do momentu rozpoczęcia przyjmowania badanego leku, średnia (SD)	Metylprednizolon [g]		0,8 (1,28)	0,7 (1,10)	
	Prednizon [mg]		253,6 (236,5)	296,1 (266,2)	

**RAVE**  
(publikacje: Stone 2010 [80], Miloslavsky 2013<sup>1</sup> [76], EMA 2013<sup>2</sup> [72], FDA 2013 [73], Specks 2013<sup>3</sup> [78], Geetha 2014<sup>4</sup> [74])

### INTERWENCJA

#### **Faza indukcji remisji:**

##### **Interwencja badana:**

- ⊗ rytuksymab i.v. w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> p.c., raz w tygodniu przez 4 tygodnie;
- ⊗ placebo p.o. raz/dobę przez minimum 3 miesiące.

##### **Interwencja kontrolna:**

- ⊗ placebo i.v., raz w tygodniu przez 4 tygodnie;
- ⊗ cyklofosfamid p.o. w dawce 2 mg/kg m.c./dobę dostosowanej do wydolności nerek przez minimum 3 miesiące.

#### **Faza podtrzymania remisji:**

Chorzy, u których w opinii badacza stwierdzono całkowitą remisję choroby (między 3-6 miesiącem badania) rozpoczęli fazę leczenia podtrzymującą remisję:

- ⊗ w grupie badanej placebo imitujące cyklofosfamid zostało zamienione na placebo imitujące azatioprynę;
- ⊗ w grupie kontrolnej cyklofosfamid został zamieniony na azatioprynę w dawce 2 mg/kg m.c./dobę.

#### **Premedykacja:**

Wszystkim chorym podawano difenhydraminę 50 mg p.o. i acetaminofen 650 mg p.o. godzinę (+/- 15 minut) przed każdą infuzją dożylną rytuksymabem lub placebo.

#### **Leczenie skojarzone:**

Wszyscy chorzy otrzymywali glikokortykosteroidy: 1-3 dawek metyloprednizolonu (po 1 000 mg) kontynuowanych podawaniem prednizonu w dawce 1 mg/kg m.c./dobę (maksymalna dawka 80 mg/dobę). Dawka glikokortykosteroidów była zmniejszana zgodnie z określonym schematem, tak aby po 5 miesiącach wszyscy chorzy, którzy uzyskali remisję bez zaostrzenia objawów choroby mogli zakończyć ich przyjmowanie. Dawka prednizonu była zredukowana do 40 mg/dobę nie później niż po zakończeniu 4 tygodni leczenia i była utrzymywana przez 2 tygodnie. Dalsze stopniowe zmniejszanie dawki następowało co 2 tygodnie w schemacie: 30 mg, 20 mg, 15 mg, 10 mg, 7,5 mg, 5 mg, 2,5 mg, 0 mg/dobę. W ramach ww. założeń protokół dopuszczał dobranie dawki prednizonu dla chorego od momentu randomizacji do końca 4. tygodnia badania indywidualnie przez badacza.

#### **Kontynuacja leczenia:**

- ⊗ w grupie badanej u chorych ze stabilną chorobą w formie remisji, którzy zakończyli przyjmowanie glikokortykosteroidów zakończone zostało podawanie leków aktywnych;
- ⊗ w grupie kontrolnej u chorych, u których podawano azatioprynę leczenie kontynuowano przez 18 miesięcy.

#### **Leczenie wspomagające:**

Wszyscy chorzy otrzymywali leczenie profilaktyczne przeciw infekcji *Pneumocystis* oraz leczenie profilaktyczne osteoporozy przez cały okres trwania badania. Stosowanie leków immunosupresyjnych innych niż zamieszczone w protokole nie było dozwolone.

### PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie (dla podgrupy chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii):

- ⊗ punkty końcowe dotyczące skuteczności:
  - ⊗ całkowita remisja choroby;
  - ⊗ nawrót choroby;
  - ⊗ zaostrzenie objawów choroby;
- ⊗ profil bezpieczeństwa:
  - ⊗ częstość występowania zgonów (dla podgrupy chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii);
  - ⊗ częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych (jako element dodatkowej oceny bezpieczeństwa, ponieważ w publikacji przedstawiono dane dla populacji ogółem bez szczególnych danych dla podgrupy chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii).

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie (dotyczyły populacji ogółem, czyli zarówno chorzy nowozdiagnozowani jak i po niepowodzeniu poprzedniej terapii – nie spełnione kryterium włączenia do analizy dotyczące populacji lub punkty końcowe przedstawione tylko dla jednej grupy z badania – nie spełnione kryterium włączenia do analizy dotyczące metodyki):

**RAVE**  
(publikacje: *Stone 2010* [80], *Miloslavsky 2013*<sup>1</sup> [76], *EMA 2013*<sup>2</sup> [72], *FDA 2013* [73], *Specks 2013*<sup>3</sup> [78], *Geetha 2014*<sup>4</sup> [74])

- ⊕ całkowita remisja choroby;
- ⊕ remisja choroby przy dawce prednizonu <10 mg/dobę;
- ⊕ nawroty choroby (w tym: ciężkie lub ograniczone);
- ⊕ wynik w skali BVAS/WG;
- ⊕ skumulowana dawka glikokortykosteroidów;
- ⊕ wynik w skali VDI;
- ⊕ jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza SF-36;
- ⊕ markery biochemiczne zapalenia;
- ⊕ estymowany klirens kreatyniny;
- ⊕ działania niepożądane przedstawione w dokumencie *EMA 2013* (profil bezpieczeństwa przedstawiony jedynie dla grupy przyjmującej RTX+GKS).

<sup>1</sup>celem publikacji *Miloslavsky 2013* była analiza przyczyny nieosiągnięcia całkowitej remisji choroby przez niektórych chorych biorących udział w badaniu *RAVE*

<sup>2</sup>w raporcie EMA z 2013 roku odnaleziono dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa opublikowanego w badaniu *RAVE*

<sup>3</sup>celem publikacji *Specks 2013* była ocena długoterminowej (18 m-cy) oceny skuteczności i bezpieczeństwa badanych interwencji

<sup>4</sup>w publikacji *Geetha 2014* odnaleziono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa badanych interwencji w podgrupie chorych z zajęzonymi nerkami

\*prawdopodobnie chory mógł podać więcej niż jeden powód przerwania udziału w badaniu, co wynika z większej liczby chorych w podziale na powody zakończenia leczenia w porównaniu do utraty chorych ogółem, jednakże taka informacja nie została zamieszczona w badaniu

^określana za pomocą kryteriów diagnostycznych zgodnych z wytycznymi *American College of Rheumatology*

^^ w skali BVAS/WG można uzyskać wynik w granicy 0-67 punktów, wyższy wynik świadczy o wyższej aktywności choroby. Uzyskanie wyniku równego 0 świadczy o remisji choroby

^^^ w kwestionariuszu SF-36 wersja 2. można uzyskać wynik w granicy 0-100 punktów; wyższy wynik świadczy o lepszym zdrowiu, natomiast wynik równy 50 odzwierciedla średni wynik dla populacji Stanów Zjednoczonych

# objawy ogólne tj. zapalenie stawów, zapalenie kości i stawów, gorączka ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ )

## na podstawie kwestionariusza BVAS/WG krwiomocz nie był punktowany, jeśli obserwowano wydalanie czerwonych krwinek lub jeśli biopsja nerki potwierdzała aktywne zapalenie kłębuszków nerek

**Tabela 28.**  
**Charakterystyka badań jednoramiennych włączonych do analizy**

	<b>Badanie Calich 2014 [70]</b>	<b>Badanie Miloslavsky 2014 (przedłużenie badania RAVE) [77]</b>	<b>Badanie Keogh 2006 [75]</b>	<b>Badanie Stasi 2006 [79]</b>
<b>Interwencja</b>	<p><b>Interwencja badana:</b> <u>leczenie indukujące remisję (12,1% chorych otrzymało więcej, niż 1 cykl z powodu nawrotów):</u> RTX, i.v., 4 dawki 375 mg/m<sup>2</sup>, raz w tygodniu (92,4% chorych) lub RTX, i.v., 2 dawki 1 g, co 2 tygodnie (7,6% chorych);</p> <p><u>leczenie podtrzymujące (92,3% chorych; po 4-6 miesiącach skutecznej indukcji remisji choroby i przy braku przeciwwskazań):</u> RTX, i.v., 3 dawki 375 mg/m<sup>2</sup> p. c. lub 500 mg, co 6 miesięcy (88,0% chorych)</p> <p><b>Premedykacja:</b> metylprednizolon 100 mg 30 min. przed infuzją RTX</p> <p><b>Leczenie skojarzone:</b> prednizon p.o. (89,4% chorych), metyloprednizolon i.v. (9,1% chorych) (dawka i jej stopniowe zmniejszanie uzależnione od decyzji lekarza, w zależności o stopnia ciężkości choroby);</p> <p><b>Leczenie dodatkowe:</b> azatiopryna (6,1% chorych), metotreksat (4,5% chorych), cyklofosfamid (9,1% chorych), mykofenolan mofetylu (4,5% chorych),</p>	<p><b>Interwencja badana:</b> <u>leczenie indukujące remisję:</u> RTX, i.v., 4 dawki 375 mg/m<sup>2</sup>, raz w tygodniu</p> <p><b>Leczenie skojarzone:</b> metyloprednizolon i.v. przez 1-3 dni w zależności od decyzji lekarza, następnie prednizon p.o. 1 mg/kg (maks. 80 mg/kg) przez 5,5 miesiąca (dawka zmniejszana stopniowo zgodnie ze schematem, przedstawionym w tabeli powyżej (charakterystyka badania RAVE).</p>	<p><b>Interwencja badana:</b> <u>leczenie indukujące remisję (w przypadku wystąpienia nawrotu, remisji z obecnym mianem przeciwciał ANCA lub wystąpienia znacznego wzrostu miana ANCA^ chorzy otrzymywali kolejny cykl):</u> RTX, i.v., 4 dawki 375 mg/m<sup>2</sup> p.c., raz w tygodniu</p> <p><b>Premedykacja:</b> p.o. przed infuzją RTX: paracetamol 650 mg, difenhydramina 50 mg, meperydyna i.v. 50 mg (jeżeli podczas infuzji RTX wystąpiły dreszcze lub pojawiło się uczucie ucisku w gardle)</p> <p><b>Leczenie skojarzone:</b> prednizon p.o. 1 mg/kg/dobę, nie przekraczając 80 mg/dobę (dawka zmniejszana stopniowo), metyloprednizolon i.v. 1 g/dobę przez 3 doby (przed podaniem prednizonu, jeśli tak zalecił lekarz)</p>	<p><b>Interwencja badana:</b> <u>leczenie indukujące remisję (w przypadku wystąpienia nawrotu chorzy otrzymywali kolejny cykl):</u> RTX, i.v., 4 dawki 375 mg/m<sup>2</sup>, raz w tygodniu</p> <p><b>Premedykacja:</b> p.o. przed infuzją RTX: paracetamol 500 mg, difenhydramina 50 mg</p> <p>osoby, u których podczas pierwszej infuzji odnotowano działania niepożądane (nudności i wymioty), przyjmowały dodatkowo antagonistów receptora serotoniny</p> <p><b>Leczenie skojarzone:</b> prednizon p.o. do 2 mg/kg/dobę (dawka zmniejszana stopniowo w miarę zmniejszania się aktywności choroby)</p>



	<b>Badanie Calich 2014 [70]</b>	<b>Badanie Miloslavsky 2014 (przedłużenie badania RAVE) [77]</b>	<b>Badanie Keogh 2006 [75]</b>	<b>Badanie Stasi 2006 [79]</b>
	TMP-SMX (39,4% chorych w celu profilaktyki zakażenia <i>Pneumocystis jiroveci</i> i 22,7% chorych w celu prewencji nawrotu choroby)			
<b>Metodyka badania</b>	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe	Badanie jednoramienne, eksperymentalne, prospektywne	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, prospektywne	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, prospektywne
<b>Opis procedury przypisania osób badanych do technologii</b>	Retrospektywnie włączano wszystkich chorych leczonych w ośrodku w okresie 1 stycznia 2002 r. – 31 maja 2013 r., spełniających kryteria włączenia	Włączano chorych leczonych RTX <sup>™</sup> lub CYC/AZA w trakcie badania RAVE, u których między 6. a 18. miesiącem terapii wystąpił nawrót choroby o ciężkim nasileniu	Włączano wszystkich chorych leczonych w ośrodku w okresie 16 stycznia 2003 r. – 17 listopada 2003 r., spełniających kryteria włączenia	b/d
<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IVC	IVC	IVC	IVC
<b>Ocena jakości badań</b>	Ocena w skali NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Ocena w skali NICE: 6/8	Ocena w skali NICE: 6/8	Ocena w skali NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Ocena w skali NICE: 5/8	Ocena w skali NOS: Dobór próby: *** Porównywalność: n/d Punkt końcowy: *** Ocena w skali NICE: 4/8
<b>Okres obserwacji</b>	średnia (SD) [m-ce]=34,2 (26,2)	średnia (zakres) [m-ce]=10,7 (1,0; 12,4)	12 miesięcy	mediana (zakres) [m-ce]=33,5 (26; 45)
<b>Liczba ośrodków</b>	1 ośrodek we Francji	b/d <sup>^^</sup>	b/d	b/d
<b>Kryteria selekcji osób, podlegających rekrutacji do badania</b>	<b>Kryteria włączenia:</b> ⊗ chorzy z GPA, spełniający kryteria diagnostyczne zgodne z wytycznymi <i>American College of Rheumatology</i> oraz ze zrewidowaną definicją <i>Chapel Hill Consensus Conference</i> ⊗ leczenie RTX w celu indukcji remisji między 1 stycznia 2002 r.,	<b>Kryteria włączenia:</b> ⊗ chorzy, uczestniczący w badaniu RAVE, u których po osiągnięciu remisji wystąpił nawrót choroby o ciężkim nasileniu <sup>#</sup> między 6. a 18. miesiącem trwania badania <b>Kryteria wykluczenia:</b>	<b>Kryteria włączenia:</b> ⊗ wiek ≥ 18 lat ⊗ chorzy z GPA lub MPA, spełniający kryteria diagnostyczne zgodne z wytycznymi <i>American College of Rheumatology</i> oraz ze zrewidowaną definicją <i>Chapel Hill Consensus Conference</i>	<b>Kryteria włączenia:</b> ⊗ chorzy na zapalenie naczyń związane z ANCA ⊗ oporność choroby na leczenie lub nawrót choroby (aktywna choroba pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką cyklofosfamidem w skojarzeniu z glikokortykosteroidami)

	<b>Badanie Calich 2014 [70]</b>	<b>Badanie Miloslavsky 2014 (przedłużenie badania RAVE) [77]</b>	<b>Badanie Keogh 2006 [75]</b>	<b>Badanie Stasi 2006 [79]</b>
	<p>a 31 maja 2013 r. we wskazanym ośrodku badawczym w Paryżu</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z nawrotem choroby o ciężkim nasileniu przed 6. miesiącem leczenia</li> </ul> <p>Chorzy ze stężeniem kreatyniny powyżej 4,0 mg/dl lub rozlanym krwawieniem pęcherzykowym, wymagający wspomaganie oddychania, mogli zostać włączeni do badania za zgodą badacza (pomimo tego, że nie uczestniczyli w badaniu RAVE), jeśli wymienione zdarzenia wystąpiły u nich po 6 miesiącach leczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>diagnoza potwierdzona biopsją</li> <li>choroba aktywna, ciężka (zagrożająca organom wewnętrznym lub życiu), wynik BVAS/WG <math>\geq 3</math></li> <li>pozytywna reakcja ANCA z proteinazą-3 lub mieloperoksydazą podczas rekrutacji do badania</li> <li>choroba oporna (spełnianie powyższych kryteriów pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką cyklofosfamidu lub przeciwwskazania do ponownego stosowania cyklofosfamidu w sytuacji zaostrzenia objawów choroby</li> <li>całkowita liczba białych krwinek <math>\geq 1\ 000/\mu\text{l}</math></li> <li>akceptowana metoda antykoncepcji u kobiet w wieku przedmenopauzalnym</li> <li>wyrażenie zgody na udział w badaniu</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>aktywna infekcja</li> <li>infekcja HIV w wywiadzie</li> <li>nadwrażliwość typu I lub reakcja anafilaktyczna na białka mysie</li> <li>nieprawidłowo kontrolowane zaburzenia rytmu serca</li> <li>III lub IV klasa NYHA</li> </ul>	<p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
<b>Charakterystyka grupy osób</b>	N=66 Większość chorych stanowiły kobiety	N=11 Do badania włączono tylko chorych	N=10 Większość chorych stanowili	N=10 Grupa chorych składała się z tej

	<b>Badanie Calich 2014 [70]</b>	<b>Badanie Miloslavsky 2014 (przedłużenie badania RAVE) [77]</b>	<b>Badanie Keogh 2006 [75]</b>	<b>Badanie Stasi 2006 [79]</b>
<b>badanych</b>	(51,5%). Średni wiek chorych wynosił 50 lat (SD=17,4). Choroba trwała u nich średnio 67,2 miesiąca (SD=59,2). U 90,9% chorych obecne były przeciwciała ANCA. 4,6% chorych było nowozdiagnozowanych, 71,2% chorych miało nawrót, a 24,2% chorobę oporną. Przed włączeniem do badania cyklofosfamid przyjmowało 89,4% chorych. Chorobę uogólnioną zdiagnozowano u 27,3% chorych, u pozostałych zajęte były poszczególne narządy lub układy (m. in. drogi oddechowe – 47,0% chorych, nerki – 21,2% chorych, centralny układ nerwowy – 9,1% chorych) – można więc przypuszczać, że u znacznego odsetka badanych występowała choroba uogólniona lub ciężka; średni wynik skali BVAS wynosił 9,5 (SD=5,2)	z GPA z ciężką postacią choroby <sup>##</sup> , średni BVAS/WG wynosił 5,3. Spośród 11 włączonych do badania chorych u znacznej części zaobserwowano zajęcie różnych narządów w tym: nerek (18%), układu nerwowego (18%), skóry (18%), nosa, uszu i gardła (64%) czy płuc (64%). Nawrót choroby o ciężkim nasileniu (będący podstawą do włączenia do badania) występował średnio po 10,5 miesiącach trwania badania RAVE	mężczyźni (70%). Mediana wieku chorych wynosiła 57 lat (zakres 25-72). Choroba trwała u nich 6-164 miesiące. 30% chorych miało przewlekłą, ciężką chorobę, a 70% chorych miało nawroty o ciężkim nasileniu oraz przeciwwskazania do stosowania cyklofosfamid	samej liczby mężczyzn, co kobiet. Mediana wieku chorych wynosiła 53 lata (zakres 38-70). Choroba trwała u nich 5-74 miesiące. U wszystkich chorych obecne były przeciwciała ANCA. GPA zdiagnozowano u 80% chorych, MPA u 20%. Choroba była oporna na leczenie lub nawrotowa we wszystkich przypadkach; aktywność choroby była wysoka (BVAS $\geq$ 3) u wszystkich chorych; u 60% chorych zajęte były nerki, u tego samego odsetka badanych objęte chorobowo były płuca, 90% chorych miało zajętych więcej niż 1 narząd – można więc przypuszczać, że u znacznego odsetka badanych występowała choroba uogólniona lub ciężka)
<b>Opis utraty chorych z badania</b>	Nie utracono żadnych chorych (badanie retrospektywne)	b/d	Nie utracono żadnych chorych	Nie utracono żadnych chorych
<b>Sponsor</b>	brak sponsora	Badanie przeprowadzono w ramach projektu <i>Immune Tolerance Network</i> , sponsorowanego przez <i>National Institute of Allergy and Infectious Disease and the Juvenile Diabetes Research Foundation, Genentech, Biogen-Idec</i> . Ośrodki biorące udział w badaniu otrzymały dodatkowe fundusze pochodzące z grantów naukowych (4 granty dla 3 ośrodków). Dodatkowo dr Stone, dr Seo, dr Merkel i dr Monach otrzymali	Genentech, Biogen/IDEC; the Robert N. Brewer Foundation; NIH General Clinical Research Center Grant M01-RR00585	brak danych

	<b>Badanie Calich 2014 [70]</b>	<b>Badanie Miloslavsky 2014 (przedłużenie badania RAVE) [77]</b>	<b>Badanie Keogh 2006 [75]</b>	<b>Badanie Stasi 2006 [79]</b>
		fundusze z grantów naukowych. Zestaw ANCA ELISA dostarczyła firma EUROIMMUN AG		
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Punkty końcowe, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w analizie, ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia dotyczących punktów końcowych</b> (w badaniach jednoramiennych uwzględniano jedynie wyniki dotyczące jakości życia oraz bezpieczeństwa):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>remisja choroby;</li> <li>poprawa stanu chorego</li> <li>choroba oporna</li> <li>nawrót choroby</li> <li>aktywność choroby oceniana za pomocą BVAS</li> <li>liczba komórek CD19 przed wystąpieniem nawrotu</li> <li>przewlekłe uszkodzenie narządów oceniane w skali VDI</li> <li>stężenie immunoglobulin</li> <li>masy w płucach i zwężenie okolicy podgłośniaowej</li> </ul>	<p><b>Punkty końcowe, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w analizie, ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia dotyczących punktów końcowych</b> (w badaniach jednoramiennych uwzględniano jedynie wyniki dotyczące jakości życia oraz bezpieczeństwa):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>remisja choroby</li> <li>nawrót choroby</li> <li>całkowita odpowiedź na leczenie</li> <li>uszkodzenie narządów oceniane w skali VDI</li> </ul>	<p><b>Punkty końcowe, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jakość życia, mierzona za pomocą kwestionariusza SF-36</li> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w analizie, ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia dotyczących punktów końcowych</b> (w badaniach jednoramiennych uwzględniano jedynie wyniki dotyczące jakości życia oraz bezpieczeństwa):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita remisja choroby</li> <li>nawrót choroby</li> <li>poprawa stanu chorego</li> <li>stan, w którym obwodowe limfocyty B są niewykrywalne/wykrywalne</li> <li>odstawienie glikokortykosteroidów</li> <li>redukcja miana PR3-ANCA</li> <li>zmniejszenie współczynnika sedimentacji erytrocytów</li> <li>zmiana stężenia CRP</li> <li>ocena funkcji nerek</li> <li>ocena parametrów immunologicznych</li> </ul>	<p><b>Punkty końcowe, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w analizie, ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia dotyczących punktów końcowych</b> (w badaniach jednoramiennych uwzględniano jedynie wyniki dotyczące jakości życia oraz bezpieczeństwa):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita lub częściowa remisja choroby</li> <li>nawrót choroby</li> <li>odstawienie glikokortykosteroidów</li> <li>aktywność choroby oceniana za pomocą BVAS/WG</li> <li>zmniejszenie współczynnika sedimentacji erytrocytów</li> <li>stężenie CRP</li> <li>klirens kreatyniny</li> <li>ocena parametrów immunologicznych</li> <li>częstość występowania krwinkomoczu mikroskopowego</li> </ul>

^4 – krotny wzrost miana wykryty metodą fluorescencji lub 2 – krotny wzrost miana PR3 – ANCA z nadirem ANCA osiągniętym po indukcji remisji

^^ do niniejszej analizy nie włączano chorych, którzy w badaniu RAVE otrzymywali leczenie RTX, ponieważ nie spełniali oni kryteriów włączenia

---

<sup>^^</sup>w publikacji nie podano danych wskazujących konkretną liczbę ośrodków, które wzięły udział w badaniu, jednakże ponieważ jest to kontynuacja badania *RAVE*, można się spodziewać, że liczba ta jest nie większa, niż we wspomnianym badaniu randomizowanym i jednocześnie wynosi co najmniej 3 (tyle ośrodków otrzymało granty naukowe)

<sup>#</sup>nawrót choroby o ciężkim nasileniu definiowano jako wynik BVAS/WG powyżej 3 lub jeden „objaw większy” choroby lub nawrót zaklasyfikowany przez badacza jako nawrót o ciężkim nasileniu (mimo nie spełnienia wcześniej wspomnianych kryteriów)

<sup>##</sup>jednym z kryteriów włączenia chorych do badania *RAVE* była ciężka postać choroby. W związku z tym autorzy niniejszej analizy przyjęli, że u chorych uczestniczących w opisywanym badaniu także występowała ciężka postać choroby

Źródło: opracowanie własne

---

## 12.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 29.**

**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Charles</i> 2013 [83]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook
<i>Clain</i> 2013 [84]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook
<i>Faurschou</i> 2014 [85]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook
<i>Jayne</i> 2013 [86]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook
<i>Jones</i> 2014 [87]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook
<i>Latimer</i> 2014 [88]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook
<i>Monach</i> 2013 [89]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook
<i>Muller</i> 2014 [90]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook
<i>Singh</i> 2011 [91]	Niewłaściwa populacja	Metaanaliza sieciowa przeprowadzona przez <i>The Cochrane Collaboration</i> ; uwzględniani byli chorzy z reumatoidalnym zapaleniem stawów
<i>Wong</i> 2007 [92]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny na podstawie kryteriów Cook

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 30.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Azar 2014 [93]	Niewłaściwa populacja	Chorzy przyjmowali wcześniej RTX
Besada 2013 [94]	Niewłaściwa interwencja	RTX w dawce 1 g, a następnie 2 g
Besada 2014 [95]	Niewłaściwa populacja	RTX w ramach podtrzymywania remisji
Cartin-Ceba 2012 [96]	Niewłaściwa populacja	36% chorych otrzymało RTX w ramach indukcji remisji, a 64% prewencyjnie przeciw wystąpieniu nawrotów
Charles 2014 [97]	Niewłaściwa interwencja	Tylko 67,5% chorych otrzymywało RTX w dawce 375 mg/m <sup>2</sup> p. c., pozostali otrzymali RTX w innej dawce
de Menthon 2011 [98]	Niewłaściwa interwencja	Wszyscy chorzy otrzymujący RTX dodatkowo przyjmowali inne leki immunosupresyjne, tj. CYC, AZA, MMF lub MTX
Gregersen 2012 [99]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne przeprowadzone na 8 chorych
Holle 2012 [100]	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne, 54,7% chorych otrzymywało jednocześnie RTX i CYC
Jayne 2005 [101]	Niewłaściwa metodyka	Protokół do badania RITUXVAS, nie spełniającego kryterium interwencji (RTX+CYC vs CYC) oraz populacji (chorzy nowozdiagnozowani)
Jones 2009 [102]	Niewłaściwa interwencja	Tylko 40% chorych otrzymywało RTX w dawce 375 mg/m <sup>2</sup> p. c., pozostali otrzymali RTX w innej dawce
Jones 2010 [103]	Niewłaściwa populacja	Nowozdiagnozowani chorzy
Kapoor 2014 [104]	Niewłaściwa populacja	Badanie jednoramienne, jedynie 2 chorych przyjmowało RTX
Keogh 2005 [105]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne, 9 dorosłych chorych
Knight 2013 [106]	Niewłaściwa interwencja	RTX w dawce 1 g
Lally 2014 [107]	Niewłaściwa populacja	Brak danych nt. wcześniejszego stosowania CYC; 36,4% chorych z ciężką postacią choroby, 25,3% chorych z objawami ogólnymi
Lovric 2009 [108]	Niewłaściwa interwencja	40% chorych przyjmowało jednocześnie RTX i AZA lub MMF
Malm 2014 [109]	Niewłaściwa populacja	Brak danych nt. aktywności choroby lub danych umożliwiających wnioskowanie o tym
Martinez del Pero 2009 [110]	Niewłaściwa interwencja	Tylko 41,2% chorych otrzymywało RTX w dawce 375 mg/m <sup>2</sup> p. c., pozostali w dawce 1 g
Moog 2014 [111]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymywali średnio 2,2 cykle RTX (zakres: 1-5)
Pendergraft 2014 [112]	Niewłaściwa populacja	RTX w ramach podtrzymywania remisji
Pullerits 2012 [113]	Niewłaściwa populacja	34,5% chorych miało postać ograniczoną choroby
Ramos-Casals	Niewłaściwa	63% chorych z zapaleniem naczyń związanym z ANCA przyjmowało leki

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
2010 [114]	interwencja	immunosupresyjne inne niż RTX
Rees 2011 [115]	Niewłaściwa interwencja	Tylko 33,3% chorych przyjmowało RTX w dawce 375 mg/m <sup>2</sup> p. c., pozostali w dawce 1 g
Rhee 2010 [116]	Niewłaściwa populacja	RTX w ramach podtrzymywania remisji
Roll 2012 [117]	Niewłaściwa interwencja	Tylko 53,4% chorych przyjmowało RTX w dawce 375 mg/m <sup>2</sup> p. c., pozostali w dawce 1 g
Roubaud-Baudron 2012 [118]	Niewłaściwa populacja	RTX w ramach podtrzymywania remisji
Smith 2006 [119]	Niewłaściwa interwencja	RTX, dodatkowo pojedyncza dawka CYC, podana w czasie pierwszej infuzji RTX w celu osiągnięcia wcześniejszej remisji choroby
Smith 2012 [120]	Niewłaściwa interwencja	RTX podawany w różnych dawkach (375 mg/m <sup>2</sup> lub 1 g); brak oddzielnych wyników dla chorych, otrzymujących RTX w dawce 375 mg/m <sup>2</sup> ; brak danych o odsetku chorych, przyjmujących wspomnianą dawkę RTX
Taylor 2009 [121]	Niewłaściwa interwencja	RTX w dawce 1 g
Tesfa 2011 [122]	Niewłaściwa populacja	W badaniu wzięto udział 3 chorych z GPA
Tony 2011 [123]	Niewłaściwa populacja	Przed zastosowaniem RTX tylko 36,2% chorych przyjmowało CYC
Turner-Stokes 2014 [124]	Niewłaściwa interwencja	42,1% chorych przyjmowało dodatkowo leki immunosupresyjne inne niż RTX
Unizony 2014 [125]	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania RAVE – analiza limfocytów B o immunofenotypie CD5+; brak danych dla podgrupy chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii CYC
Venhoff 2012 [126]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy przyjmowali CYC lub CYC+RTX
Wendt 2012 [127]	Niewłaściwa interwencja	31,3% chorych przyjmowało RTX w dawce 375 mg/m <sup>2</sup> p. c., pozostali otrzymywali inne dawki RTX

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 31**  
Powody wykluczenia badań na podstawie pełnych tekstów – III etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
Aasarød 2000 [128]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy przyjmowali różne schematy leczenia (brak oddzielnych wyników dla CYC+GKS), brak danych odnośnie wcześniejszej terapii CYC
Adu 1997 [129]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani
Aydin 2011 [130]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymujący plazmaferezę
Birck 2003 [131]	Niewłaściwa interwencja	W trakcie badania chorzy mogli przyjmować tylko glikokortykosteroidy



Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Boki</i> 1997 [132]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC
<i>Boomsma</i> 2002 [133]	Niewłaściwa interwencja	Znaczny odsetek chorych przyjmował dodatkowe leki immunosupresyjne (np. AZA otrzymywało 45,5% chorych), brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC
<i>Borao-Cengotita-Bengo</i> 2010 [134]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani, chorzy przyjmowali CYC p.o. lub i.v. (brak danych dotyczących liczby chorych, przyjmujących CYC w poszczególnych drogach podania)
<i>Briedigkeit</i> 1992 [135]	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne jednoramienne, brak informacji o wcześniejszym przyjmowaniu CYC, brak informacji o aktywności choroby, CYC p.o.+GKS przyjmowało 34/64 chorych (brak wyników tylko dla chorych leczonych CYC)
<i>Burkhardt</i> 2007 [136]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC
<i>Chan</i> 1993 [137]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC
<i>Charlier</i> 2009 [138]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS (lub danych umożliwiających jej określenie), odsetka osób z ciężką lub uogólnioną postacią choroby oraz brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC
<i>Churg</i> 1979 [139]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC, tylko 3 chorych przyjmowało CYC w trakcie badania
<i>Clowse</i> 2011 [140]	Niewłaściwa populacja	Tylko 60% chorych włączonych do badania było wcześniej leczonych CYC (brak oddzielnych wyników dla tych chorych spełniających kryteria włączenia do analizy)
<i>Cohen</i> 1982 [141]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS (lub danych umożliwiających jej określenie)
<i>Debouverie</i> 2014 [142]	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne dotyczące bezpieczeństwa stosowania różnych terapii u chorych z zapaleniem naczyń; nie podano danych, ilu spośród chorych z GPA lub MPA przyjmowało CYC p.o., a ilu CYC i.v.
<i>Deliyska</i> 2003 [143]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC, brak wyników dla podgrupy chorych z GPA lub MPA
<i>Dhaygude</i> 2004 [144]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS (lub danych umożliwiających jej określenie), brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC
<i>Eriksson</i> 2008 [145]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani
<i>Fauchais</i> 2001 [146]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC, ponadto tylko 68,6% chorych przyjmowało CYC (brak oddzielnych wyników dla tych chorych)
<i>Fauci</i> 1983 [147]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS (lub danych umożliwiających jej określenie), brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC
<i>Fauci</i> 1974 [148]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS (lub danych umożliwiających jej określenie), brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC
<i>Faurschou</i> 2012 [149]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Faurschou 2008</i> [150]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC, chorzy otrzymywali różne schematy leczenia (brak oddzielnych danych dla CYC+GKS)
<i>Fechner 2002</i> [151]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC, brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS (lub danych umożliwiających jej określenie)
<i>Gayraud 2001</i> [152]	Niewłaściwa interwencja	Tylko 3,6% chorych otrzymywało CYC z powodu niekontrolowanej choroby lub nawrotu po wcześniejszym leczeniu, pozostali przyjmowali CYC m.in. jako pierwszą indukcję remisji
<i>Girard 2001</i> [153]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani
<i>Godeau 1995</i> [156]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani
<i>Godeau 1994</i> [154]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS (lub danych umożliwiających jej określenie)
<i>Godeau 1993</i> [155]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC, brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS (lub danych umożliwiających jej określenie)
<i>Goupil 2013</i> [157]	Niewłaściwa populacja	Chorzy, którzy nie otrzymywali wcześniej leków immunosupresyjnych, szeroka populacja (chorzy z AAV, nie wiadomo jaki odsetek stanowili chorzy z GPA lub MPA)
<i>Groot 2009</i> [158]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani
<i>Guillevin 1997</i> [159]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani
<i>Haga 1992</i> [160]	Niewłaściwa populacja	Tylko 14,5% chorych przyjmowało wcześniej CYC, brak danych o aktywności choroby
<i>Harper 2012</i> [161]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych dotyczących rodzaju przyjmowanej terapii oraz celu jej stosowania (indukcja czy podtrzymanie remisji)
<i>Haubitz 1998</i> [162]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani
<i>Haubitz 1991</i> [163]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC, dodatkowo brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS (lub danych umożliwiających jej określenie)
<i>Hoffman 1992</i> [164]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS (lub danych umożliwiających jej określenie)
<i>Hoffman 1990</i> [165]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS (lub danych umożliwiających jej określenie)
<i>Holle 2013</i> [167]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC
<i>Holle 2011</i> [166]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC, chorzy przyjmowali różne interwencje (CYC i.v., CYC p.o. lub MTX w skojarzeniu z GKS) – brak oddzielnych danych dla chorych otrzymujących CYC
<i>Hu 2008</i> [168]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani
<i>Huang 2014</i> [169]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC oraz drogi podania CYC w trakcie badania
<i>Huong 2002</i>	Niewłaściwe	Brak wspólnych punktów końcowych z badaniami włączonymi w II etapie

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
[170]	punkty końcowe	przeгляdu systematycznego
<i>Ishizu 2013</i> [171]	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak wspólnych punktów końcowych z badaniami włączonymi w II etapie przeгляdu systematycznego
<i>Isreal 1975</i> [172]	Niewłaściwa metodyka	5 chorych otrzymywało CYC
<i>Jarrousse 1993</i> [173]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani
<i>Kamali 2010</i> [174]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC
<i>Kettritz 1991</i> [175]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS i wcześniejszej terapii CYC
<i>Knight 2004</i> [176]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących aktywności choroby
<i>Kokolina 2005</i> [177]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS i wcześniejszej terapii CYC
<i>Koldingsnes 2003</i> [180]	Niewłaściwa metodyka	Brak oddzielnych wyników dla chorych leczonych CYC p.o. i i.v.
<i>Koldingsnes 2002</i> [178]	Niewłaściwa metodyka	Brak oddzielnych wyników dla chorych leczonych CYC p.o. i i.v.
<i>Koldingsnes 1998</i> [179]	Niewłaściwa populacja	2 z 11 chorych (18,2%) przyjmowało wcześniej CYC
<i>Konate 2004</i> [181]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS
<i>Korzeniewska-Kosela 2002</i> [182]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących aktywności i ciężkości choroby wg klasyfikacji BVAS i wcześniejszej terapii CYC
<i>Kötter 2009</i> [183]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani
<i>Kumar 2001</i> [184]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS
<i>Langford 2003</i> [185]	Niewłaściwa populacja	Tylko 48% chorych ma wysoko aktywną postać choroby wg klasyfikacji BVAS
<i>Langford 1999</i> [186]	Niewłaściwa populacja	Poniżej 70% chorych otrzymywało wcześniejszą terapię CYC oraz brak danych o aktywności choroby
<i>Le Guenno 2011</i> [187]	Niewłaściwa populacja	67,5% chorych leczonych CYC p.o. lub CYC i.v., dodatkowo brak oddzielnych wyników dla chorych leczonych CYC p.o. lub i.v.
<i>Li 2014</i> [188]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC
<i>Lurati-Ruiz 2005</i> [189]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS
<i>Mahr 2001</i> [190]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani
<i>Martin-Suarez 1997</i> [191]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nieleczeni wcześniej CYC, brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS oraz odsetka osób z ciężką lub uogólnioną postacią choroby
<i>Mc Gregor 2011</i>	Niewłaściwa	Brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
[192]	populacja	
Mitrovic 2001 [193]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC
Morton 2012 [194]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC
Oh 2009 [195]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC
Ozaki 2012 [196]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani
Ozbalkan 2005 [197]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC
Pepper 2013 [198]	Niewłaściwa metodyka	Przedstawiono wyniki dla całej populacji chorych z AAV, brak szczegółowych wyników dla chorych z MPA lub GPA
Reinhold-Keller 2011 [201]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe
Reinhold-Keller 2000 [199]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC oraz aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS
Reinhold-Keller 1994 [200]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS
Reza 1975 [202]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS
Rihová 2004 [203]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani
Romas 1993 [204]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC oraz aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS
Sadiq 2000 [205]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC oraz aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS
Seck 2012 [206]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC oraz odsetka chorych z ciężką lub uogólnioną postacią choroby
Seror 2010 [207]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani
Silva 2011 [208]	Niewłaściwa interwencja	Badanie randomizowane porównujące etanercept względem placebo, część chorych przyjmowała wcześniej CYC
Slot 2004 [209]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC
Slot 2003 [210]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC oraz aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS
Souza 2010 [211]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC
Stangou 2005 [212]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano wszystkich chorych z zapaleniem naczyń związanym z ANCA, nie zostały wyszczególnione GPA lub MPA
Stratta 2008 [213]	Niewłaściwa interwencja	Badanie retrospektywne przeprowadzone m.in. na chorych z GPA lub MPA; indukcja remisji została wywołana różnymi terapiami (u 66% za pomocą CYC i.v. lub p.o.) – w publikacji nie przedstawiono oddzielnych wyników dla chorych stosujących CYC. Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC oraz aktywności choroby wg klasyfikacji BVAS

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Sugiyama 2012</i> [214]	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak wspólnych punktów końcowych z badaniami włączonymi w II etapie przeglądu systematycznego
<i>Takala 2010</i> [215]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani
<i>Takizawa 2008</i> [216]	Niewłaściwa populacja	Tylko 9,3% chorych z diagnozą GPA lub MPA
<i>van der Woude 1978</i> [217]	Niewłaściwa populacja	Brak informacji o wcześniejszej terapii CYC, brak informacji o aktywności choroby ocenianej w skali BVAS
<i>Venhoff 2012</i> [218]	Niewłaściwa interwencja	U chorych po terapii CYC stosowano plazmaferezę; brak danych o aktywności oraz ciężkości choroby
<i>Weiss 1985</i> [219]	Niewłaściwa interwencja	Chorym podawano CYC w połączeniu z AZA, brak danych o poprzedniej terapii CYC
<i>Yamagata 2012</i> [220]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących odsetka chorych z MPA lub GPA, do badania włączano chorych z postępującą ziarniniakowością
<i>Yegin 2013</i> [221]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani
<i>Yokoseki 2014</i> [222]	Niewłaściwa interwencja	Brak danych dotyczących odsetka osób przyjmujących CYC p.o. lub i.v.
<i>Życińska 2007a</i> [223]	Niewłaściwa interwencja	U 36% chorych stosowano plazmaferezę
<i>Życińska 2007b</i> [224]	Niewłaściwa populacja	Chorzy nowozdiagnozowani
<i>Życińska 2007c</i> [225]	Niewłaściwa populacja	Brak danych dotyczących wcześniejszej terapii CYC

Źródło: opracowanie własne

## 12.8. Skale oceny jakości badań

**Tabela 32.**  
**Kryteria Cook**

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela 33.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 34.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 35.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych**

**SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE**

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

**Dobór próby**

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ (proszę wypisać) w danej społeczności \*
- w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ w danej społeczności \*
- określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- z tej samej co narażona kohorta \*
- z innego środowiska (z innej populacji)
- nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) \*
- ustrukturyzowany wywiad \*
- raportowane przez chorego w formie pisemnej
- nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- tak \*
- nie

**Porównywalność**

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono \_\_\_\_\_ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) \*
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) \*

**Punkt końcowy**

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem \*
- b) odwołanie do dokumentacji \*
- c) raportowane przez chorego
- d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) \*
- b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych \*
- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > \_\_\_\_ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych \*
- c) < \_\_\_\_% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
- d) nie określono

**Tabela 36.**

**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>– bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>– wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>– wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>



**Tabela 37.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup>
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 13. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w przypadku zapalenia naczyń.....	28
Tabela 2. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania leków w terapii chorych z GPA lub PMA.....	38
Tabela 3. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w terapii chorych z GPA lub MPA.....	41
Tabela 4. Podsumowanie polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w terapii chorych z GPA lub MPA.....	46
Tabela 5. Wytyczne dotyczące zmniejszenia dawek w przypadku supresji szpiku kostnego.....	58
Tabela 6. Szczegóły dotyczące finansowania cyklofosfamidu ze środków publicznych w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz wskazaniach pozarejestrowanych, m.in. chorobach autoimmunizacyjnych.....	59
Tabela 7. Szczegóły dotyczące finansowania metyloprednizolonu i prednizonu ze środków publicznych w Polsce w chorobach autoimmunologicznych.....	60
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	79
Tabela 9. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań: <i>RAVE</i> , <i>Calich 2014</i> , <i>Keogh 2006</i> oraz <i>Stasi 2006</i> .....	86
Tabela 10. Częstość występowania całkowitej remisji choroby na podstawie badania <i>RAVE</i> (publikacje <i>Geetha 2014</i> , <i>Specks 2013</i> oraz <i>Stone 2010</i> ).....	94
Tabela 11. Częstość występowania nawrotu choroby o ciężkim nasileniu na podstawie badania <i>RAVE</i> (publikacja <i>Specks 2013</i> ).....	95

---

Tabela 12. Częstość występowania nawrotu choroby po całkowitej remisji w podziale na czas, jaki upłynął od osiągnięcia całkowitej remisji na podstawie badania RAVE (publikacja <i>Specks 2013</i> ) – dane estymowane.....	96
Tabela 13. Częstość występowania zaostrzenia objawów choroby w podziale na stopień ciężkości na podstawie badania RAVE (publikacja <i>Miloslavsky 2013</i> ) .....	97
Tabela 14. Jakość życia oceniana przy pomocy kwestionariusza SF – 36 na podstawie badania <i>Keogh 2006</i> .....	99
Tabela 15. Częstość występowania zgonów na podstawie badania RAVE (publikacja <i>Specks 2013</i> ).....	103
Tabela 16. Częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania <i>Stasi 2006</i> .....	104
Tabela 17. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych* na podstawie badania <i>Calich 2014</i> .....	105
Tabela 18. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań: <i>Calich 2014, Miloslavsky 2014</i> oraz <i>Keogh 2006</i> .....	106
Tabela 19. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania RAVE (publikacje <i>Stone 2010, Specks 2013, EMA 2013</i> oraz <i>FDA 2013</i> ) .....	112
Tabela 20. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania RAVE (publikacje <i>Stone 2010, Specks 2013</i> oraz <i>EMA 2013</i> ) .....	120
Tabela 21. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania RAVE (publikacja <i>EMA 2013</i> ) .....	123
Tabela 22 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla rytuksymabu oraz porównania rytuksymabu względem cyklofosfamid w populacji docelowej.....	142
Tabela 23. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...	144

---

---

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....	147
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – III etap .....	148
Tabela 26. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	150
Tabela 27. Charakterystyka przeglądów systematycznych dotyczących leczenia układowego zapalenia naczyń .....	151
Tabela 28. Charakterystyka badań jednoramiennych włączonych do analizy .....	160
Tabela 29. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	166
Tabela 30. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	167
Tabela 31. Powody wykluczenia badań na podstawie pełnych tekstów – III etap .....	168
Tabela 32. Kryteria Cook.....	174
Tabela 33. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	174
Tabela 34. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	175
Tabela 35. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych .....	175
Tabela 36. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	176
Tabela 37. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	177

---

---

## 14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap .....	66
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap .....	73
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – III etap .....	77

---

## 15. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cellcept®; <http://leki.urpl.gov.pl/files/CellCept.pdf> (data dostępu 22.12.2014 r.)
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®; [http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1\\_5\\_10\\_20.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon®; <http://leki.urpl.gov.pl/files/Encortolon5mg.pdf> (data dostępu 22.12.2014 r.)
5. Charakterystyka produktu leczniczego Endoxan® 50 mg; [http://leki.urpl.gov.pl/files/Endoxan\\_50\\_drazetki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Endoxan_50_drazetki.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
6. Charakterystyka produktu leczniczego Endoxan® 1 g; [http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Endoxan\\_1\\_g.pdf](http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Endoxan_1_g.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
7. Charakterystyka produktu leczniczego Flebogamma DIF®; [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000781/WC500023473.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000781/WC500023473.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
8. Charakterystyka produktu leczniczego Inflectra®; [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002778/WC500151489.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
9. Charakterystyka produktu leczniczego Methotrexat-Ebewe®; [http://leki.urpl.gov.pl/files/Methotrexat\\_Ebewe\\_2\\_5\\_5\\_10\\_tabl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Methotrexat_Ebewe_2_5_5_10_tabl.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metypred®; <http://leki.urpl.gov.pl/files/Metypred16tabl.pdf> (data dostępu 22.12.2014 r.)
11. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
12. European Society of Intensive Care Medicine, *Oliguria and anuria (acute kidney injury part 1. Clinical Problems. Update October 2010)*, <http://pact.esicm.org/media/Oliguria%2030%20Oct%202010%20final.pdf> (data dostępu 22.12.2014 r.)
13. Farmaceutyczna Baza Danych, <http://www.karnet.waw.pl/bazyl.html> (data dostępu 22.12.2014 r.)

14. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490
15. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu 22.12.2014 r.)
16. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12
17. Kanecki K., Życińska K., Moskalewicz B., Tyszko P., *Granulomatosis with polyangiitis in Poland – epidemiological study*, Reumatologia 2014; 52, 2: 99–104
18. Kwestionariusz SF-36; [http://www.proqolid.org/proqolid/instruments/sf\\_36\\_r\\_health\\_survey\\_and\\_sf\\_36v2\\_r\\_health\\_survey\\_sf\\_36\\_r\\_sf\\_36v2\\_r/sf\\_36\\_r\\_health\\_survey\\_and\\_sf\\_36v2\\_health\\_survey2/%28language%29/eng-GB](http://www.proqolid.org/proqolid/instruments/sf_36_r_health_survey_and_sf_36v2_r_health_survey_sf_36_r_sf_36v2_r/sf_36_r_health_survey_and_sf_36v2_health_survey2/%28language%29/eng-GB) (data dostępu 22.12.2014 r.)
19. Latimer N, Carroll C, Wong R, I in. *Rituximab in combination with corticosteroids for the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. A Single Technology Appraisal. School of Health and Related Research (SchARR), The University of Sheffield, 2013, [http://www.nets.nihr.ac.uk/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/82635/ERGReport-12-37-01.pdf](http://www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0006/82635/ERGReport-12-37-01.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
20. Lembicz M., Batura-Gabryel H., Nowicka A., *Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń – obraz kliniczny i przegląd aktualnych opcji terapeutycznych*, Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 81: 61–73
21. Łanda K. (red.), *Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*, Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, strony 244-258
22. Madej M., *Ocena aktywności zapalenia naczyń. Powszechnie wykorzystywanymi obecnie kwestionariuszami są BVAS i VDI*, [http://www.przegladreumatologiczny.pl/ocena\\_aktywnosci\\_zapalenia\\_naczy](http://www.przegladreumatologiczny.pl/ocena_aktywnosci_zapalenia_naczy) (data dostępu 22.12.2014 r.)
23. Masiak A., *Analiza obrazu klinicznego chorych z ziarniniakowością Wegenera w oparciu o materiał kliniczny Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku*, <http://pbc.gda.pl/dlibra/docmetadata?id=23435&action=ChangeLanguageAction&language=pl> (data dostępu 22.12.2014 r.)
24. Merkel P. A., *Defining disease activity and damage in patients with small – vessel vasculitis*, [http://www.ccjm.org/content/79/Suppl\\_3/S11.full](http://www.ccjm.org/content/79/Suppl_3/S11.full) (data dostępu 22.12.2014 r.)

- 
25. National Health Service, UK Medicines Information, *New Drugs Online Report for Rituximab*, [http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record\\_view\\_open.asp?newDrugID=5000](http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=5000) (data dostępu 22.12.2014 r.)
  26. National Institute for Health Research, *Rituximab (MabThera®) for ANCA associated vasculitis, 2011*, <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/rituximab-mabthera-for-anti-neutrophil-cytoplasmic/> (data dostępu 22.12.2014 r.)
  27. Ntatsaki E., Carruthers D., Chakravarty K. i in., *BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis*, <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/early/2014/04/11/rheumatology.ket445.full.pdf+html> (data dostępu 22.12.2014 r.)
  28. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.
  29. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 22.12.2014 r.)
  30. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
  31. *Rituximab for the Treatment of Wegener's Granulomatosis and Microscopic Polyangiitis (RAVE)*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00104299?term=rituximab+and+anca&rank=4> (data dostępu 22.12.2014 r.)
  32. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*, <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (data dostępu 22.12.2014 r.)
  33. Ryba M., Hruby Z., Witkiewicz W., *Układowe zapalenia naczyń związane z występowaniem przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii – ANCA*, *Przegląd Lekarski* 2013/70/3, str. 149 – 156
-



- 
34. Sharma O. P., Baughman R. P., Lower E. E., *Interstitial lung disease. Treatment of granulomatous lung disease*, Jaypee Brothers Medical Publishers 2012
  35. Stone J., Hoffman G. S., Merkel P. A., *A disease – Specific Activity Index for Wegener’s Granulomatosis. Modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score*, *Arthritis & Rheumatism* Vol. 44, No. 4, April 2001, pp 912–920
  36. Strona internetowa Pharmindex, <http://pharmindex.pl/index.php/page,Start.Home> (data dostępu 22.12.2014 r.)
  37. Ulotka Produktu Leczniczego Atgam®
  38. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera® (rytuksymab) z dnia 8 listopada 2013r.*, Roche Polska Sp. z o.o. [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/4909/original/MabThera\\_DHPC\\_HBV.pdf?1383903905](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4909/original/MabThera_DHPC_HBV.pdf?1383903905) (data dostępu 22.12.2014 r.)
  39. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) a toksyczną nekrolizą naskórka i zespołem Stevensa-Johnsona z dnia 12 kwietnia 2013 roku*, Roche Polska Sp. z o.o. [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/4315/original/DHPC\\_MabThera\\_Final.pdf?1366368930](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4315/original/DHPC_MabThera_Final.pdf?1366368930), (data dostępu 22.12.2014 r.)
  40. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
  41. Ware J. E. Jr., Gandek B., *Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project*, *J Clin Epidemiol* Vol. 51, No. 11, pp. 903–912, 1998
  42. Wells G.A., Shea B., O’Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
  43. Zarządzenie Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
-

## Wytyczne i zalecenia

44. Ferraro A., Lanyon P., *Joint NUH Rheumatology and Renal Guidelines on the management of ANCA associated small vessel vasculitis*, <https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCoQFjAA&url=https%3A%2F%2Fwww.nuh.nhs.uk%2Fhandlers%2Fdownloads.ashx%3Fid%3D48792&ei=Il-QU7OaE-GWyQPLjYCoCw&usg=AFQjCNEy2RWQ7PY9icWq-KoCfcXzySLFrw&bvm=bv.68235269,d.bGQ&cad=rja> (data dostępu 22.12.2014 r.)
45. Gajewski P. (red.), Szczeklik A., Musiał J., Sznajd. J., *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
46. JCS Joint Working Group, *Guideline for Management of Vasculitis Syndrome (JCS 2008)*, *Circ J* 2011; 75: 474 – 503
47. Matuszkiewicz-Rowińska J., *Leczenie zapaleń naczyń z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów u dorosłych*, *Nefrol. Dial. Pol.* 2008, 12, 197-202
48. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M.C. i in., *EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis*, *Ann Rheum Dis* 2009;68:310–317
49. Ntatsaki E., Carruthers D., Chakravarty K. i in., *BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis*, [http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm\\_docs/2014/2/2014vasculitisfull\\_guidelines\\_new.pdf](http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2014/2/2014vasculitisfull_guidelines_new.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
50. Tłustochowicz W., Tłustochowicz M., *Układowe zapalenia naczyń*, *Reumatologia* 2012; 50, 2: 130–137
51. Wiatr E., Gawryluk D., *Pierwotne systemowe zapalenia naczyń związane z przeciwciałami przeciwcytoplazmatycznymi (ANCA) — rekomendacje diagnostyczne i lecznicze*, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2013; 81: 479–491

## Rekomendacje

52. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, *Common Drug Review, Rituximab (Rituxan – Hoffman-La Roche Ltd.) New indication: Granulomatosis with Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis, Remission Induction (adults)*; CDEC Meeting 2012, [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Rituxan-Aug\\_16-12\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Rituxan-Aug_16-12_e.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
53. Charles P., Bienvenu B., Bonnotte B. i in., *Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of*

- adult, antineutrophil cytoplasm antibody associated necrotizing vasculitides*, Presse Med 2013, 42: 1317-1330
54. Guerry M., Brogan P., Bruce I. i in., *Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis*, Rheumatology 2012, 51: 634-643
  55. Haute Autorité Santé, Commission de la Transparence, *SOLUMEDROL 500 mg, poudre pour solution injectable B/10 flacons (CIP : 386 777.4), SOLUMEDROL 1 g, poudre et solvant pour solution injectable B/1 flacon (CIP : 386 772.2)*, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/solumedrol\\_-\\_ct-5879.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/solumedrol_-_ct-5879.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
  56. National Institute for Health and Care Excellence, *Rituximab in combination with glucocorticoids for treating antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis*, NICE 2014, [guidance.nice.org.uk/ta308](http://guidance.nice.org.uk/ta308) (data dostępu 22.12.2014 r.)
  57. National Health Service, *Clinical Commissioning Policy: Rituximab for Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis*, NHS Commissioning Board 2013, <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/a13-p-a.pdf> (data dostępu 22.12.2014 r.)
  58. Opinia nr 6 z dnia 15 lutego 2012 roku w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego  
[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Rada/Opinie\\_Rady/2012/Opinia\\_RP\\_6\\_2012.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Rada/Opinie_Rady/2012/Opinia_RP_6_2012.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
  59. Opinia nr 46 z dnia 27 marca 2012 roku w sprawie objęcia refundacją *mykofenolan mofetilu* w zakresie wskazań: steroidozależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń u dorosłych lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego,  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/023/ORP/U\\_8\\_58\\_RP\\_20120327\\_opinia\\_46.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/023/ORP/U_8_58_RP_20120327_opinia_46.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
  60. Opinia nr 47 z dnia 24 marca 2014 roku w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budezonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina,

- ryzedronian sodium w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/054/ORP/U\\_10\\_145\\_140324\\_opinia\\_47\\_off\\_label\\_azatiopryna\\_art\\_40.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/054/ORP/U_10_145_140324_opinia_47_off_label_azatiopryna_art_40.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
61. Opinia nr 50 z dnia 24 marca 2014 roku w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: kwas foliowy, amlodypina, azatiopryna, budezonid, cholekalcyferol, cyklofosfamid, nitrendypina, ryzedronian sodu w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/054/ORP/U\\_10\\_148\\_140324\\_opinia\\_50\\_off\\_label\\_cyklofosfamid\\_art\\_40.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/054/ORP/U_10_148_140324_opinia_50_off_label_cyklofosfamid_art_40.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
62. Opinia nr 311 z dnia 18 listopada 2013 roku w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/025/ORP/U\\_35\\_544\\_13118\\_opinia\\_311\\_autoimmunizacyjne\\_dalsza\\_ref\\_off-label.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_35_544_13118_opinia_311_autoimmunizacyjne_dalsza_ref_off-label.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
63. Opinia nr 330 z dnia 2 grudnia 2013 roku w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: *mycophenolas mofetil* w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/025/ORP/U\\_37\\_570\\_131202\\_opinia\\_330\\_mykofenolan\\_mofetyl.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_37_570_131202_opinia_330_mykofenolan_mofetyl.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
64. Scottish Medicines Consortium, *Rituximab 100mg, 500mg solution for infusion (MabThera®) SMC No. (894/13), 09 sierpnia 2013*, [http://www.scottishmedicines.org/files/advice/rituximab\\_Mabthera\\_FINAL\\_August\\_2013\\_Amended\\_30.08.13\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org/files/advice/rituximab_Mabthera_FINAL_August_2013_Amended_30.08.13_for_website.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
65. Uchwała nr 199 z dnia 16 lipca 2012 w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach z autoagresji, zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A, w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/sposobu podawania odmiennych niż określone w

Charakterystyce Produktu Leczniczego,  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/007/ORP/U\\_17\\_199\\_RP\\_20120716\\_opinia\\_6\\_off\\_label\\_autoagresja\\_UZUPELNIENIE.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/007/ORP/U_17_199_RP_20120716_opinia_6_off_label_autoagresja_UZUPELNIENIE.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)

## Badania włączone do analizy

### I etap

66. Lee R., D'Cruz D. *Novel therapies for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, *Drugs* 2008, 68(6): 747-770
67. Murgia G., Firinu D., Manconi P. E., Del Giacco S.R., *Biologics for ANCA-Associated Vasculitis*, *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014, 13
68. Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Munoz S. i in., *A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases*, *Medicine* 2008, 87: 345-364
69. Silva-Fernández L., Loza E., Martinez-Taboada V., i in. *Biological therapy for systemic vasculitis: A systematic review*, *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2014, 43: 542-557

### II etap

70. Calich A.L., Puéchal X., Pugnet G. i in., *Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients*, *Journal of Autoimmunology* 50 (2014): 135 – 141
71. Charakterystyka produktu leczniczego Mabthera®
72. European Medicines Agency, *CHMP extension of indication variation assessment report. MabThera*, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000165/WC500150330.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000165/WC500150330.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
73. Food and Drug Administration, *Highlights of Prescribing Information. Rituxan® (rituximab). Injection for Intravenous Infusion*, [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/103705s5414lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103705s5414lbl.pdf) (data dostępu 22.12.2014 r.)
74. Geetha D., Specks U., Stone J.H. i in., *Rituximab Versus Cyclophosphamide for ANCA-associated Vasculitis with Renal Involvement*, *J Am Soc Nephrol* 2014; 26: 1-10

75. Keogh K. A., Ytterberg S. R., Fervenza F. C. i in., *Rituximab for Refractory Wegener's Granulomatosis. Raport of a prospective, open – label pilot trial*, Am J Respir Crit Care Med Vol 173. pp 180–187, 2006
76. Miloslavsky E. M., Specks U., Merkel P.A. i in., *Clinical Outcomes of Remission Induction Therapy for Severe Antineutrophil Cytoplasmic Antibody – Associated Vasculitis*, Arthritis & Rheumatism Vol. 65, No. 9, September 2013, pp 2441 – 2449
77. Miloslavsky E. M., Specks U., Merkel P. A. i in., *Rituximab for the treatment of relapses in ANCA-associated vasculitis*, Arthritis Rheumatol. 2014 Jul 21. art.38788
78. Specks U., Merkel P.A., Seo P. i in., *Efficacy of Remission – Induction Regimens for ANCA – Associated Vasculitis*, N Engl J Med 2013; 369: 417 – 427
79. Stasi R., Stipa E., Del Poeta G. i in., *Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab*, Rheumatology 2006; 45: 1432 – 1436
80. Stone J. H., Merkel P. A., Spiera R. i in., *Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis*, N Engl J Med 2010; 363: 221-32
81. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera® (rytuksymab) z dnia 8 listopada 2013r.*, Roche Polska Sp. z o.o. [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/4909/original/MabThera\\_DHPC\\_HBV.pdf?1383903905](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4909/original/MabThera_DHPC_HBV.pdf?1383903905) (data dostępu 22.12.2014 r.)
82. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) a toksyczną nekrolizą naskórka i zespołem Stevensa-Johnsona z dnia 12 kwietnia 2013 roku*, Roche Polska Sp. z o.o. [http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/4315/original/DHPC\\_MabThera\\_Final.pdf?1366368930](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4315/original/DHPC_MabThera_Final.pdf?1366368930), (data dostępu 22.12.2014 r.)

#### **Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnych tekstów:**

##### **I etap**

83. Charles P., Guillevin L., S3. *Rituximab for ANCA – associated vasculitides: The French experience*, Presse médicale 2013, Apr; 42 (4 Pt 2): 534 – 536

84. Clain J. M., Specks U., *S1. Rituximab for ANCA – associated vasculitis: The experience in the United States*, Presse médicale 2013, Apr; 42 (4 Pt 2): 530 – 532
85. Faurischou M., Jayne D.R.W., *Anti-B Cell Antibody Therapies for Inflammatory Rheumatic Diseases*, Annu Rev Med 2014; 65: 15.1-15.16
86. Jayne D., *S2. Rituximab for ANCA – associated vasculitis: The UK experience*, Presse médicale 2013, Apr; 42 (4 Pt 2): 532 – 534
87. Jones R.B., *Rituximab in the Treatment of Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculitis*, Nephron Clin Pract 2014 Nov; 14
88. Latimer N.R., Carroll C., Wong R. i in., *Rituximab in Combination with Corticosteroids for the Treatment of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A NICE Single Technology Appraisal*, Pharmacoeconomics (2014); 32:1171–1183
89. Monach P. A., *L.25. Medical treatment of subglottic stenosis in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)*, Presse Medicale 2013 Apr; 42 (4 Pt 2): 575 – 6
90. Muller K., Lin J. H., *Orbital granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): clinical and pathologic findings*, Arch Pathol Lab Med. 2014 Aug;138(8):1110-4
91. Singh J. A., Wells G. A., Christensen R. i in., *Adverse effects of biologics: a network meta – analysis and Cochrane overview (Review)*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794
92. Wong C. F., *Rituximab in refractory antineutrophil cytoplasmic antibody – associated vasculitis: what is the current evidence?*, Nephrol Dial Transplant 2007 (22): 32 – 36

## II etap

93. Azar L., Springer J., Langford C. A., Hoffman G. S., *Rituximab with or without a conventional maintenance agent in relapsing granulomatosis with polyangiitis: A retrospective single-center study*, Arthritis Rheumatol. 2014 Jun 18. doi: 10.1002/art.38744
94. Besada E., Koldingsnes W., Nossent J. C., *Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre*, Rheumatology 2013; 52: 2041 – 2047
95. Besada E., Koldingsnes W., Nossent J. C., *Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis*, Rheumatology (Oxford, England) 2014, May 15; pii: keu194. [Epub ahead of print]

- 
96. Cartin-Ceba R., Golbin J. M., Keogh K. A. i in., *Rituximab for Remission Induction and Maintenance in Refractory Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's). Ten-Year Experience at a Single Center*, Arthritis & Rheumatism Vol. 64, No. 11, November 2012, pp 3770–3778
  97. Charles P., Neel A., Tieulie N. i in., *Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicenter retrospective study on 80 patients*, Rheumatology 2014; 53: 532 – 539
  98. de Menthon M., Cohen P., Pagnoux C. i in., *Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow-up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients*, Clin Exp Rheumatol 2011; 29 (Suppl. 64): S63-S71
  99. Gregersen J. W., Chaudhry A., Jayne D. R. W., *Rituximab for ANCA-associated vasculitis in the setting of severe infection*, Scand J Rheumatol 2012; iFirst article:1–4
  100. Holle J. U., Dubrau C., Herlyn K. i in., *Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations*, Ann Rheum Dis 2012; 71: 327–333
  101. Jayne D., Jones R., Harper L. i in., *RITUXVAS Clinical Trial Protocol, EUDRACT number: 2005-003610-15, REC reference:05/Q1604/153, European Vasculitis Study Group (EUVAS) Trial Version 1b: 15th November 2005*
  102. Jones R. B., Ferraro A. J., Chaudhry A. N. i in., *A Multicenter Survey of Rituximab Therapy for Refractory Antineutrophil Cytoplasmic Antibody – Associated Vasculitis*, Arthritis & Rheumatism Vol. 60, No. 7, July 2009, pp 2156–2168
  103. Jones R. B., Tervaert J. W. C., Hauser T. i in., *Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis*, N Engl J Med 2010; 363: 211-20
  104. Kapoor E., Cartin-Ceba R., Specks U. i in., *Pituitary Dysfunction in Granulomatosis with Polyangiitis: The Mayo Clinic Experience*, J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jul 31:jc20141962
  105. Keogh K. A., Wylam M. E., Stone J. H., Specks U., *Induction of Remission by B Lymphocyte Depletion in Eleven Patients With Refractory Antineutrophil Cytoplasmic Antibody – Associated Vasculitis*, Arthritis & Rheumatism Vol. 52, No. 1, January 2005, pp 262–268
  106. Knight A., Hellenberg H., Baecklund E., *Efficacy and safety of rituximab as maintenance therapy for relapsing granulomatosis with polyangiitis – a case series*, Clinical Rheumatology 2013 Aug 20 [Epub ahead of print]
-



- 
107. Lally L., Lebovics R.S., Huang W.-T., Spiera R.F., *Effectiveness of Rituximab for the Otolaryngologic Manifestations of Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's)*, Arthritis Care & Research 2014; Vol. 66, No. 9, September, pp 1403–1409
  108. Lovric S., Erdbruegger U., Kumpers P. i in., *Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-centre experience with 15 patients*, Nephrol Dial Transplant (2009) 24: 179–185
  109. Malm I.-J., Mener D. J., Kim J. i in., *Otolaryngological Progression of Granulomatosis with Polyangiitis after Systemic Treatment with Rituximab*, Otolaryngology – Head and Neck Surgery 2014, Vol. 150 (1): 68–72
  110. Martinez del Pero M., Chaudhry A., Jones R. B. i in., *B – cell depletion with rituximab for refractory head and neck Wegener's granulomatosis: a cohort study*, Clin. Otolaryngol. 2009, 34, 328–335
  111. Moog P., Probst M., Kuechle C. i in., *Single-dose rituximab for remission induction and maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis: a retrospective analysis of 17 patients*, Scand J Rheumatol 2014; iFirst article: 1-5
  112. Pendergraft W. F., Cortazar F. B., Wenger J. i in., *Long – Term Maintenance Therapy Using Rituximab-Induced Continuous B-Cell Depletion in Patients with ANCA Vasculitis*, Clin J Am Soc Nephrol 2014 (9): 736–744
  113. Pullerits R., Ljevak M., Vikgren J., Bokarewa M., *Off – Trial Evaluation of the B cell – Targeting Treatment in the Refractory Cases of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) – Associated Vasculitis: Long-Term Follow – Up from a Single Centre*, Scandinavian Journal of Immunology, 2012, 76, 411–420
  114. Ramos-Casals M., Garcia-Hernandez F. J., de Ramon E. i in., *Off – label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases*, Clinical and Experimental Rheumatology 2010; 28: 468-476
  115. Rees F., Yazdani R., Lanyon P., *Long – term follow – up of different refractory systemic vasculitides treated with rituximab*, Clin Rheumatol 2011 (30): 1241 – 1245
  116. Rhee E. P., Laliberte K. A., Niles J.L., *Rituximab as Maintenance Therapy for Anti – Neutrophil Cytoplasmic Antibody – Associated Vasculitis*, Clin J Am Soc Nephrol 2010 (5): 1394 – 1400
  117. Roll P., Ostermeier E., Haubitz M. i in., *Efficacy and Safety of Rituximab Treatment in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody – associated*
-

- 
- Vasculitides: Results from a German Registry (GRAID)*, J Rheumatol 2012; 39; 2153 – 2156
118. Roubaud-Baudron C., Pagnoux C., Meaux-Ruault N. i in., *Rituximab Maintenance Therapy for Granulomatosis with Polyangiitis and Microscopic Polyangiitis*, J Rheumatol 2012; 39; 125-130
  119. Smith K. G. C., Jones R. B., Burns S. M., Jayne D. R. W., *Long – Term Comparison of Rituximab Treatment for Refractory Systemic Lupus Erythematosus and Vasculitis. Remission, Relapse, and Re – treatment*, Arthritis & Rheumatism Vol. 54, No. 9, September 2006, pp 2970–2982
  120. Smith R. M., Jones R. B., Guerry M.-J. i in., *Rituximab for Remission Maintenance in Relapsing Antineutrophil Cytoplasmic Antibody – Associated Vasculitis*, Arthritis & Rheumatism Vol. 64, No. 11, November 2012, pp 3760–3769
  121. Taylor S. R. J., Salama A. D., Joshi L., *Rituximab Is Effective in the Treatment of Refractory Ophthalmic Wegener’s Granulomatosis*, Arthritis & Rheumatism Vol. 60, No. 5, May 2009, pp 1540–1547
  122. Tesfa D., Ajeganova S., Hagglund H. i in., *Late – Onset Neutropenia Following Rituximab Therapy in Rheumatic Diseases: Association With B Lymphocyte Depletion and Infections*, Arthritis & Rheumatism Vol. 63, No. 8, August 2011, pp 2209–2214
  123. Tony H.-P., Burmester G., Schulze-Koops H. i in., *Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID)*, Arthritis Research & Therapy 2011, 13: R75
  124. Turner-Stokes T., Sandhu E., Pepper R. J. i in., *Induction treatment of ANCA – associated vasculitis with a single dose of rituximab*, Rheumatology (Oxford, England) 2014, Mar 7 [Epub ahead of print]
  125. Unizony S., Lim N., Phippard D.J. i in., *Peripheral CD5<sup>+</sup> B-cells in ANCA-Associated Vasculitis*, Arthritis Rheumatol 2014; Oct 20
  126. Venhoff N., Effelsberg N. M., Salzer U. i in., *Impact of Rituximab on Immunoglobulin Concentrations and B Cell Numbers after Cyclophosphamide Treatment in Patients with ANCA – Associated Vasculitides*, PLoS one 2012; 7 (5): e37626
  127. Wendt M., Gunnarsson I., Bratt J., Bruchfeld A., *Rituximab in relapsing or refractory ANCA – associated vasculitis: a case series of 16 patients*, Scand J Rheumatol 2012; 41: 116–119
-

### III etap:

128. Aasarød K., Iversen B. M., Hammerstrøm J. i in., *Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement*, Nephrol Dial Transplant. 2000, 15(5): 611-8
129. Adu D., Pall A., Luqmani R. A. i in., *Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis*, QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians 1997, 90(6): 401-9
130. Aydin Z., Gursu M., Karadag S. i in., *Role of Plasmapheresis Performed in Hemodialysis Units for the Treatment of Anti-Neutrophilic Cytoplasmic Antibody-Associated Systemic Vasculitides*, Therapeutic Apheresis and Dialysis 2011, 15(5): 493-498
131. Birck R., Warnatz K., Lorenz H. M. i in., *15-Deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis: A six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy*, Journal of the American Society of Nephrology 2003, 14(2): 440-447
132. Boki K. A., Dafni U., Karpouzas G. A. i in., *Necrotizing vasculitis in Greece: clinical, immunological and immunogenetic aspects. A study of 66 patients*, Br J Rheumatol. 1997, 36(10): 1059-66
133. Boomsma M. M., Stegeman C. A., Kramer A. B. i in., *Prevalence of reduced bone mineral density (BMD) in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis and the role of immunosuppressive therapy: A cross-sectional study*, Osteoporosis International 2002, 13(1): 74-82
134. Borao-Cengotita-Bengoia M., Corral-Gudino L., Del Pino-Montes J., Lerma-Marquez J. L., *Long-term follow-up of microscopic polyangiitis, 17-year experience at a single center*, European Journal of Internal Medicine 2010, 21(6): 542-547
135. Briedigkeit L., Göbel U., Schneider W. i in., *Wegener's granulomatosis. A retrospective multicenter study*, Nieren- und Hochdruckkrankheiten. 21 (6) (pp 233-242), 1992
136. Burkhardt O., Köhnlein T., Wrenger E. i in., *Predicting outcome and survival in patients with Wegener's granulomatosis treated on the intensive care unit*, Scand J Rheumatol. 2007, 36(2): 119-24
137. Chan T. M., Frampton G., Jayne D. R. W. i in., *Clinical significance of anti-endothelial cell antibodies in systemic vasculitis: A longitudinal study comparing anti-*

- 
- endothelial cell antibodies and anti-neutrophil cytoplasm antibodies*, American Journal of Kidney Diseases 1993, 22(3): 387-392
138. Charlier C., Henegar C., Launay O. i in., *Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: Analysis of 113 patients*, Annals of the Rheumatic Diseases 2009, 68(5): 658-663
139. Churg A., Carrington C. B., Gupta R., *Necrotizing sarcoid granulomatosis*, Chest 1979, 76(4): 406-413
140. Clowse M. E. B., Copland S. C., Hsieh T.-C. i in., *Ovarian reserve diminished by oral cyclophosphamide therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)*, Arthritis Care and Research 2011, 63(12): 1777-1781
141. Cohen J. Pinching A. J. Rees A. J. Peters D. K., *Infection and immunosuppression. A study of the infective complications of 75 patients with immunologically-mediated disease*, Quarterly Journal of Medicine 1982, 51(201): 1-15
142. Debouverie O., Roy-Péaud F., Béraud G. i in., *Événements infectieux au cours des vascularites nécrosantessystémiques : étude rétrospective de 82 cas*, Rev Med Interne 2014; Oct; 35 (10): 636-42
143. Deliyaska B., Shurliev V., *The efficacy of an individual treatment schedule in patients with vasculitis*, Nephrology Dialysis Transplantation 2003, 18(SUPPL. 5): v13-v15
144. Dhaygude A., Griffith M., Cairns T. i in., *Prolonged treatment with low-dose intravenous pulse cyclophosphamide may reduce rate of relapse in ANCA-associated vasculitis*, Nephron - Clinical Practice 2004, 97(4): c154-c159
145. Eriksson P., Jacobsson L., Lindell A. i in., *Improved outcome in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis? A retrospective analysis of 95 cases in two cohorts*, J Intern Med. 2009, 265(4): 496-506
146. Fauchais A. L., Michon-Pasturel U., Rugale C., i in., *Wegener's granulomatosis in the elderly subject*, Revue de Medecine Interne. 2001, 22(2): 127-131
147. Fauci A. S., Haynes B. F., Katz P., Wolff S. M., *Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years*, Annals of Internal Medicine 1983, 98(1): 76-85
148. Fauci A. S., Dale D. C., Wolff S. M., *Cyclophosphamide and lymphocyte subpopulations in Wegener's granulomatosis*, Arthritis Rheum. 1974, 17(4): 355-61
-

- 
149. Faurischou M., Westman K., Rasmussen N. i in., *Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*, *Arthritis Rheum.* 2012, 64(10): 3472-7
150. Faurischou M., Sorensen I.J., Mellemkjaer L. i in., *Malignancies in Wegener's granulomatosis: Incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients*, *Journal of Rheumatology* 2008, 35(1): 100-105
151. Fechner F. P., Faquin W. C., Pilch B. Z., *Wegener's granulomatosis of the orbit: A clinicopathological study of 15 patients*, *Laryngoscope* 2002, 112(11): 1945-1950
152. Gayraud M., Guillevin L., Toumelin P. i in., *Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients*, *Arthritis and rheumatism* 2001, 44(3): 666-75
153. Girard T., Mahr A., Noël L. H. i in., *Are antineutrophil cytoplasmic antibodies a marker predictive of relapse in Wegener's granulomatosis? A prospective study*, *Rheumatology (Oxford, England)* 2001, 40(2): 147-51
154. Godeau B., Coutant-Perronne V., Du Le Thi Huong Guillevin L. i in., *Pneumocystis carinii pneumonia in the course of connective tissue disease: Report of 34 cases*, *Journal of Rheumatology* 1994, 21(2): 246-251
155. Godeau B., Mainardi J.-L., Hachulla E. i in., *Is the risk of Pneumocystis carinii pneumonia predictable?*, *Revue de Medecine Interne.* 1993, 14(10): 1025
156. Godeau B., Mainardi J.-L., Roudot-Thoraval F. i in., *Factors associated with pneumocystis carinii pneumonia in Wegener's granulomatosis*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 1995, 54(12): 991-994
157. Goupil R., Brachemi S., Nadeau A.-C.-F. i in., *Lymphopenia and treatment-related infectious complications in ANCA-associated vasculitis*, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013, 8(3): 416-423
158. Groot K., Harper L., Jayne D. R. in., *Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial*, *Ann Intern Med.* 2009, 150(10): 670-80
159. Guillevin L., Cordier J.-F., Lhote F. i in., *A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis*, *Arthritis and Rheumatism* 1997, 40(12): 2187-2198
-

- 
160. Haga H.-J., D'Cruz D., Asherson R., Hughes G.R.V., *Short term effects of intravenous pulses of cyclophosphamide in the treatment of connective tissue disease crisis*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992, 51(7): 885-888
161. Harper L., Morgan M. D., Walsh M. i in., *Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up*, *Annals of the rheumatic diseases* 2012, 71(6): 955-60
162. Haubitz M., Frei U., Rother U. i in., *Cyclophosphamide pulse therapy in Wegener's granulomatosis*, *Nephrol Dial Transplant* 1991, 6(8): 531-5
163. Haubitz M., Schellong S., Göbel U. i in., *Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study*, *Arthritis and rheumatism* 1998, (10): 1835-44
164. Hoffman G. S., Kerr G. S., Leavitt R. Y. i in., *Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients*, *Annals of Internal Medicine* 1992, 116(6): 488-498
165. Hoffman G. S., Leavitt R. Y., Fleisher T. A. i in., *Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high-dose intravenous cyclophosphamide*, *Am J Med* 1990, 89(4): 403-10
166. Holle J. U., Gross W. L., Latza U. i in., *Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades*, *Arthritis and Rheumatism* 2011, 63(1): 257-266
167. Holle J. U., Voigt C., Both M. i in., *Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage*, *Rheumatology* 2013, 52(5), 875-882
168. Hu W., Liu C., Xie H. i in., *Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement*, *Nephrology, dialysis, transplantation* 2008, 23(4): 1307-12
169. Huang H., Wang Y. X., Jiang C. G. i in., *A retrospective study of microscopic polyangiitis patients presenting with pulmonary fibrosis in China*, *BMC Pulmonary Medicine* 2014, 14(1): 8
170. Huong D. L. T., Amoura Z., Duhaut P. i in., *Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide A study in 84 patients*, *Journal of Rheumatology* 2002, 29(12): 2571-2576
-

- 
171. Ishizu A., Tomaru U., Murai T. i in., *Prediction of Response to Treatment by Gene Expression Profiling of Peripheral Blood in Patients with Microscopic Polyangiitis*, PloS one 2013, 8(5): 340A
172. Isreal H. L., Patchfsky A. S., *Treatment of Wegener's granulomatosis of lung*, Am J Med 1975, 58(5): 671-3
173. Jarrousse B., Guillevin L., Bindi P. i in., *Increased risk of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis*, Clinical and experimental rheumatology 1993, 11(6): 615-21
174. Kamali S., Erer B., Artim-Esen B. i in., *Predictors of damage and survival in patients with Wegener's granulomatosis: Analysis of 50 patients*, Journal of Rheumatology 2010, 37(2): 374-378
175. Kettritz R., Göbel U., Laske HR. i in., *Therapeutic aspects of Wegener's granulomatosis*, Z Arztl Fortbild (Jena) 1991, 85(19): 923-8
176. Knight A., Askling J., Granath F. i n., *Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide*, Ann Rheum Dis 2004, 63(10): 1307-11
177. Kokolina E., Alexopoulos E., Dimitriadis C. i in., *Immunosuppressive therapy and clinical evolution in forty-nine patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis*, Ann N Y Acad Sci 2005, 1051: 597-605
178. Koldingsnes W., Nossent H., *Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis*, Rheumatology (Oxford) 2002, 41(5): 572-81
179. Koldingsnes W., Gran J. T., Omdal R., Husby G., *Wegener's granulomatosis: Long-term follow-up of patients treated with pulse cyclophosphamide*, British Journal of 1998, Rheumatology 37(6): 659-664
180. Koldingsnes W., Nossent J. C., *Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis*, Journal of Rheumatology 2003, 30(1): 80-88
181. Konate A., Le Falher G., Crozat-Grosleron S. i in., *Incidence and presentation of the central neurological manifestations of Wegener's granulomatosis: A monocentric study of 14 cases*, Revue de Medecine Interne 2004, 25(3): 183-188
182. Korzeniewska-Kosela M., Maziarka D., Sobiecka M. i in., *Wegener's granulomatosis - Course of disease and response to treatment of 18 patients*, Pneumonologia i Alergologia Polska 2002, 70(11-12): 583-593
-

- 
183. Kötter I., *Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (CYCLOPS study)*, *Z Rheumatol* 2009, 68(7): 575-7
184. Kumar A., Pandhi A., Menon A. i in., *Wegener's granulomatosis in India: clinical features, treatment and outcome of twenty-five patients*, *The Indian journal of chest diseases & allied sciences* 2001, 43(4): 197-204
185. Langford C. A., Talar-Williams C., Barron K. S., Sneller M. C., *Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: Extended follow-up and rate of relapse*, *American Journal of Medicine* 2003, 114(6): 463-469
186. Langford C. A., Talar-Williams C., Barron K. S., Sneller M. C., *A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: Induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance*, *Arthritis and Rheumatism* 1999, 42(12): 2666-2673
187. Le Guenno G., Mahr A., Pagnoux C. i in., *Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide-treated patients with systemic necrotizing vasculitides*, *Arthritis Rheum* 2011, 63(5): 1435-45
188. Li Z-Y., Chang D-Y., Zhao M-H., Chen M., *Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A study of 439 cases in a single Chinese center*, *Arthritis and Rheumatology* 2014, 66(7): 1920-1926
189. Lurati-Ruiz F., Spertini F., *Predictive value of antineutrophil cytoplasmic antibodies in small-vessel vasculitis*, *J Rheumatol* 2005, 32(11): 2167-72
190. Mahr A., Girard T., Agher R., Guillevin L., *Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up.*, *Rheumatology (Oxford)* 2001, 40(5): 492-8
191. Martin-Suarez I., D'Cruz D., Mansoor M. i in., *Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases: Effects of low dose intravenous cyclophosphamide*, *Annals of the Rheumatic Diseases* 1997, 56(8): 481-487
192. McGregor J. G., Hogan S. L., Hu Y. i in., *Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease*, *Clin J Am Soc Nephrol* 2012, 7(2): 240-7
-



- 
193. Mitrovic D., Popovic M., Stefanovic D. i in., *Immunosuppressive therapy with cyclophosphamide pulse doses in Wegener's granulomatosis*, *Transplant Proc* 2001, 33(3): 2378-9
  194. Morton M., Edmonds S., Doherty A. M. i in., *Factors associated with major infections in patients with granulomatosis with polyangiitis and systemic lupus erythematosus treated for deep organ involvement*, *Rheumatology International* 2012, 32(11): 3373-3382
  195. Oh J. S., Lee C. K., Kim Y. G., i in., *Clinical features and outcomes of microscopic polyangiitis in Korea*, *J Korean Med Sci* 2009, 24(2): 269-74
  196. Ozaki S., Atsumi T., Hayashi T. i in., *Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: The JMAAV study*, *Modern Rheumatology* 2012, 22(3): 394-404
  197. Ozbalkan Z., Kiraz S., Ozturk M. A. i in., *Wegener's granulomatosis: clinical and laboratory results of a university hospital study of 20 patients from Turkey*, *Clin Rheumatol* 2006, 25(3): 358-63
  198. Pepper R. J., Chanouzas D., Tarzi R. i in., *Intravenous cyclophosphamide and plasmapheresis in dialysis-dependent ANCA-associated vasculitis*, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2013, 8(2): 219-224
  199. Reinhold-Keller E., Beuge N., Latza U. i in., *An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients*, *Arthritis Rheum* 2000, 43(5): 1021-32
  200. Reinhold-Keller E., Kekow J., Schnabel A. i in., *Influence of disease manifestation and antineutrophil cytoplasmic antibody titer on the response to pulse cyclophosphamide therapy in patients with Wegener's granulomatosis*, *Arthritis and Rheumatism* 1994, 37(6): 919-924
  201. Reinhold-Keller E., Moosig F., *Cyclophosphamid Development of morbidity and mortality in ANCA-associated vasculitis*, *Zeitschrift fur Rheumatologie* 2011, 70(6): 486-492
  202. Reza M. J., Dornfeld L., Goldberg LS. i in., *Wegener's granulomatosis Long-term followup of patients treated with cyclophosphamide*, *Arthritis Rheum* 1975, 18(5): 501-6
  203. Rihová Z., Jancová E., Merta M. i in., *Daily oral versus pulse intravenous cyclophosphamide in the therapy of ANCA-associated vasculitis--preliminary single center experience*, *Prague medical report* 2004, 105(1): 64-8
-

- 
204. Romas E., Murphy B. F., d'Apice A. J. i in., *Wegener's granulomatosis: clinical features and prognosis in 37 patients*, Australian and New Zealand journal of medicine 1993, 23(2): 168-175
205. Sadiq S. A., Jennings C. R., Jones N. S., Downes R. N., *Wegener's granulomatosis: The ocular manifestations revisited.*, Orbit 2000, 19(4): 253-261
206. Seck S. M., Dussol B., Brunet P., Burtey S., *Clinical features and outcomes of ANCA-associated renal vasculitis, Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 2012, 23(2): 301-305
207. Seror R., Pagnoux C., Ruivard M. i in., *Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial*, Annals of the rheumatic diseases 2010, 69(12): 2125-30
208. Silva F., Seo P., Schroeder D. R. i in., *Solid malignancies among etanercept-treated patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Long-term followup of a multicenter longitudinal cohort*, Arthritis and Rheumatism 2011, 63(8): 2495-2503
209. Slot M. C., Tervaert J. W., Boomsma M. M., Stegeman C. A., *Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis*, Arthritis Rheum 2004, 51(2): 269-73
210. Slot M. C., Tervaert J. W., Franssen C. F., Stegeman C. A., *Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement*, Kidney Int 2003, 63(2): 670-7
211. Souza F. H., Radu Halpern A. S., Valente Barbas C. S., Shinjo S. K., *Wegener's granulomatosis: experience from a Brazilian tertiary center*, Clin Rheumatol 2010, 29(8): 855-60
212. Stangou M., Asimaki A., Bamichas G. i in., *Factors influencing patient survival and renal function outcome in pulmonary-renal syndrome associated with ANCA (+) vasculitis: a single-center experience*, J Nephrol 2005, 18(1): 35-44
213. Stratta P., Marcuccio C., Campo A. i in., *Improvement in relative survival of patients with vasculitis: Study of 101 cases compared to the general population*, International Journal of Immunopathology and Pharmacology 2008, 21(3): 631-642
-

- 
214. Sugiyama K., Sada K. E., Kurosawa M. i in., *Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan*, Clin Exp Nephrol 2013, 17(1): 51-8
215. Takala J. H., Kautiainen H., Leirisalo-Repo M., *Survival of patients with Wegener's granulomatosis diagnosed in Finland in 1981-2000*, Scand J Rheumatol 2010, 39(1): 71-6
216. Takizawa Y., Inokuma S., Tanaka Y. i in., *Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population*, Rheumatology (Oxford) 2008, 47(9): 1373-8
217. van der Woude F. J., Arisz L., Meijer S. i in., *Wegener's granulomatosis A clinicopathological study in twelve patients*, Neth J Med 1978; 21(5): 205-20
218. Venhoff N., Effelsberg N. M., Salzer U. i in., *Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides*, PLoS One. 2012;7(5):e37626. doi: 10.1371/journal.pone.0037626. Epub 2012 May 21.
219. Weiss M. A., Crissman J. D., *Segmental necrotizing glomerulonephritis: Diagnostic, prognostic, and therapeutic significance*, American Journal of Kidney Diseases 1985, 6(4): 199-211
220. Yamagata K., Usui J., Saito C. i in., *ANCA-associated systemic vasculitis in Japan: Clinical features and prognostic changes*, Clinical and Experimental Nephrology 2012, 16(4): 580-588
221. Yegin E. G., Can M., Yilmaz N. in., *Activity and damage in granulomatosis with polyangiitis*, International Journal of Rheumatic Diseases 2013, 16(1): 61-71
222. Yokoseki A., Saji E., Arakawa M. i in., *Hypertrophic pachymeningitis: Significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, Brain 2014, 137(2): 520-536
223. Życińska K., Wardyn K. A., Zielonka T. M., Otto M., *The role ANCA and anti-GBM antibodies in pulmonary-renal syndrome due to Wegener's granulomatosis*, J Physiol Pharmacol 2007, Suppl 5(Pt 2) : 839-46
224. Życińska K., Wardyn K. A., *Cumulated remission rate and remission achieving probability in Wegener's granulomatosis.*, Family Medicine and Primary Care Review 2007, 9(3): 661-664
-

- 
225. Życińska K., Wardyn K. A., *Survival and relapses assessment in patients with Wegener's granulomatosis and predominant renal involvement*, Pol Arch Med Wewn 2007, 117(4): 16-24
-