



Opinia Rady Przejrzystości

nr 145/2025 z dnia 11 sierpnia 2025 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną rytuksymab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. leczenie chorych z toczeniem rumieniowatym układowym

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną rytuksymab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w ramach programu lekowego B.150 „Leczenie chorych z toczeniem rumieniowatym układowym (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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

Zapadalność na SLE na świecie w badaniach waha się od ok. 0,5 do >30 przypadków /100 tys. osób rocznie. Kobiety chorują 6–10-krotnie częściej niż mężczyźni.

Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała w 2019 roku zasadność finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml (4 fiołki à 50 ml), we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1), wskazując na korzystne wyniki badań oraz zalecany rytuksymab w rekomendacjach EULAR i BSR (w przypadku postaci SLE odpornej na inne leki immunosupresyjne powinno się rozważyć stosowanie rytuksymabu lub belimumabu).

Dowody naukowe

W wyniku przeprowadzonego przeglądu do analizy włączono nw. badania:

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

Badanie RCT LUNAR

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

Średni spadek punktacji w skali BILAG po 52 tygodniach obserwacji, względem wartości początkowej wyniósł dla RTX -8,5 ($SD \pm 7,8$) oraz -8,6 ($SD \pm 5,14$) dla PLC ($p=0,93$). Zmiana punktacji w zakresie funkcji fizycznych formularza SF-36 od wartości wyjściowej do 52. tygodnia wyniosła 4,8 ($SD \pm 10,4$) w grupie rytuksymabu oraz 5,7 ($SD \pm 9,4$) w grupie placebo.

Badanie RCT EXPLORER (Merrill 2010)

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

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

Badanie rzeczywistej praktyki Terrier 2010

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z oszacowaniami wielkość populacji leczonej rytuksymabem w ramach PL B.150 wyniesie ok. 90 pacjentów, a roczny koszt stosowania rytuksymabu we wnioskowanej populacji to kilka milionów zł w zależności od przyjętego wariantu populacyjnego. Głównym czynnikiem kosztotwórczym jest refundacja RTX, a następnie – wzrost kosztów kwalifikacji, monitorowania i podania leku.

Główne argumenty decyzji

- Brak zaleceń praktyki klinicznej oraz rekomendacji refundacyjnych we wnioskowanym wskazaniu;

- *Zaspokojona potrzeba zdrowotna w ramach dostępnego leczenia systemowego;*
- *Niska jakość dowodów naukowych.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.8.2025 „Rytuksymab w programie lekowym: B.150 Leczenie chorych z toczeniem rumieniowatym układowym (TRU, SLE) (ICD-10: M32)”; data ukończenia 7 sierpnia 2025 r.