



Opinia Rady Przejrzystości

nr 146/2025 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 pacjentów z chorobą
śródmiąższową płuc

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne 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.135. „Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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

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

Brak poprzednich opinii Rady Przejrzystości we wnioskowanym wskazaniu.

Dowody naukowe

Istnieją cztery metaanalizy badań oceniających skuteczność rytuksymabu w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc związanej z chorobami tkanki łącznej (CTD-ILD), w tym w przebiegu twardziny układowej (SSc), oraz jedno randomizowane badanie kliniczne (Maher 2023). Dwie metaanalizy (Wang 2022 i Xing 2021) koncentrowały się na porównaniu rytuksymabu z terapią

konwencjonalną u pacjentów z CTD-ILD, a pozostałe dwie (Jang 2025 i Marcea 2024) dotyczyły wyłącznie populacji z SSc-ILD.

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

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

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

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

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

W badaniu Wang 2022 oszacowano, że częstość działań niepożądanych związanych z rytuksymabem wynosiła około 30%, natomiast śmiertelność ogólna po leczeniu sięgała nieco ponad 11%. Infekcje, zwłaszcza dróg oddechowych oraz

układu moczowego, występowały z różną częstością, a leczenie rytuksymabem wiązało się także z występowaniem takich zdarzeń jak hipogammaglobulinemia, neutropenia czy reakcje surowicze.

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

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

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

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

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

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

W zaleceniach ACR/CHEST 2023 dotyczących leczenia śródmiąższowej choroby płuc związanej z chorobami autoimmunologicznymi (SARD-ILD) u pacjentów

z postępującą chorobą pomimo leczenia pierwszego rzutu warunkowo rekomenduje się zastosowanie mykofenolanu mofetylu, rytuksymabu, cyklofosfamidu lub nintedanibu jako opcji terapeutycznych. Rytuksymab w praktyce klinicznej stosowany jest najczęściej jako leczenie drugiego rzutu po nieskuteczności mykofenolanu mofetylu.

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z oszacowaniami wielkość rocznej populacji leczonej rytuksymabem w ramach PL B.135 wyniesie od 100 do 500 pacjentów. Zgodnie z oszacowaniami

roczny koszt stosowania rytuksymabu we wnioskowanej populacji to ok. kilka milionów zł w zależności od przyjętego wariantu populacyjnego.

Główne argumenty decyzji

- *Wytyczne towarzystw naukowych i opinie ekspertów;*
- *Niższe koszty finansowania rytuksymabu w ramach programu lekowego niż w ramach RDTL.*

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 objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: OT.422.1.9.2025 „Rytuksymab we wskazaniu pozarejestacyjnym: w ramach programu lekowego B.135. Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34); data ukończenia 7 sierpnia 2025 r.