



Opinia Rady Przejrzystości

nr 147/2025 z dnia 11 sierpnia 2025 roku

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tocilizumabum 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 niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną tocilizumabum 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

W Polsce na twardzinę układową choruje około 10 000 osób, natomiast w ciągu roku występuje 4–12 nowych zachorowań na milion mieszkańców.

Choroba śródmiąższowa płuc występuje u ok. 80% chorych na twardzinę układową. U wielu z nich może przebiegać łagodnie lub stabilnie i nie wymaga intensywnego leczenia. Terapię immunosupresyjną należy włączyć u 25–30% chorych ze śródmiąższową chorobą płuc, zwłaszcza we wczesnym, agresywnym okresie choroby, w przypadku progresji zmian w płucach oraz w zaawansowanej postaci choroby.

Dowody naukowe

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono przegląd systematyczny Ghazipura 2023, w którym uwzględniono wyniki badań faSScinate wraz z fazą przedłużoną (open-label), badanie focuSSced wraz z fazą przedłużoną (open-label) oraz analizą post-hoc.

Do najistotniejszych wyników w przeglądzie zaliczono śmiertelność oraz progresję choroby. Po 24 tygodniach nie stwierdzono istotnych różnic w śmiertelności pomiędzy grupą otrzymującą tocilizumab a grupą placebo (RR = 1,02; 95% CI: 0,07; 15,84). Podobne wyniki odnotowano po 48 tygodniach

(RR = 1,02; 95% CI: 0,12; 8,94) oraz w okresie 48–96 tygodni (RR = 0,96; 95% CI: 0,14; 6,68).

Progresję choroby oceniano na podstawie zmian w czynności płuc oraz pośrednio przy użyciu zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS). W porównaniu z placebo, spadek FVC względem wartości wyjściowej był mniejszy w grupie tocilizumabu po 24 tygodniach (MD = 118 ml; 95% CI: 31–205 ml), 48 tygodniach (MD = 241 ml; 95% CI: 124; 358 ml) oraz 96 tygodniach (faza open-label) (MD = 129 ml; 95% CI: 110; 141 ml). Podobne wyniki uzyskano dla odsetka szacowanej FVC — mniejszy spadek w grupie tocilizumabu dla średniej zmiany od wartości wyjściowej do 48 tygodnia (MD = 6,50%; 95% CI: 3,40; 9,50%) oraz mediany zmiany (różnica median = 3,40%; 95% CI: 0,40; 5,60%). Różnice te spełniały minimalne klinicznie istotne zmiany (MCID), co wskazuje na znaczenie kliniczne. Po 96 tygodniach różnica średniej zmiany FVC% nie była istotna statystycznie (MD = 1,75%; CI: -1,66; 5,16%; $I^2 = 99,5\%$), grupa placebo również otrzymywała tocilizumab.

W zakresie zmiany mRSS względem wartości wyjściowej odnotowane różnice nie były istotne statystycznie dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tyg. (MD = -1,57; 95% CI: -3,82; 0,69;) oraz 96 tyg. (MD = -0,20; 95% CI: -0,54; 0,15).

Obserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść TOC w porównaniu do PLC w zakresie ryzyka spadku FVC% o $\geq 10\%$ - było mniejsze w grupie tocilizumabu (RR = 0,34; CI: 0,13; 0,88), natomiast ryzyko wzrostu FVC% było niemal dwukrotnie wyższe (RR = 1,97; CI: 1,14; 3,42) po 48 tygodniach. Nie stwierdzono istotnych różnic po 96 tygodniach (faza open-label).

Również na korzyść TOC wskazywały wyniki w zakresie wskaźników QILD5 (wskaźnik do oceny całkowitego zaawansowania zmian śródmiąższowych w płucach ang. Quantitative Interstitial Lung Disease) oraz QLF6 (wskaźnik ilościowy określający stopień włóknienia miąższu płucnego, ang. Quantitative Lung Fibrosis). Ocena jakości życia na podstawie kwestionariuszy pacjentów wskazywała na brak istotnych statystycznie różnic dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni (faza zaślepienia).

Stosowanie TOC wiązało się z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Różnice na niekorzyść TOC obejmowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia (MD = 10,20; CI: 8,71; 11,69) oraz reakcje nadwrażliwości niezwiązanych z miejscem wstrzyknięcia (MD = 6,80; CI: 5,46; 8,14) na 100 pacjento-lat w okresie 48–96 tygodni.

W wytycznych wskazano, iż tocilizumab należy rozważyć jako opcję leczenia w 1. lub 2. linii. Należy także zwrócić uwagę, iż zalecenia były warunkowe (ACR 2023), bądź oparte na dowodach niższej jakości w porównaniu do pozostałych interwencji (EULAR 2024). W wytycznych brytyjskich (BSR 2024) w ramach pierwszej linii TOC jest zalecany do stosowania w przypadku

uogólnionej postaci twardziny układowej, natomiast w ramach drugiej linii został wymieniony obok rytuksymabu jako jedna z opcji ratunkowych w ramach terapii immunomodulującej.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla tocilizumabu w analizowanym wskazaniu.

Wyniki przeprowadzonych oszacowań wskazują na dodatkowe coroczne wydatki płatnika publicznego w wysokości od kilku do kilkunastu milionów złotych, przy uwzględnieniu liczebności populacji na podstawie zakresu wskazanego przez ankietowanych ekspertów klinicznych.

Główne argumenty decyzji

- *Dowody naukowe niskiej jakości;*
- *Jedynie warunkowe zalecenia w wytycznych klinicznych;*
- *Brak refundacji leku w innych państwach UE.*

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.422.1.10.2025 „Tocilizumab 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.