

## ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0



### **NINTEDANIB (OFEV®) W LECZENIU CHOROBY ŚRÓDMIĄŻSZOWEJ PŁUC ZWIĄZANEJ Z TWARDZINĄ UKŁADOWĄ**



**HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 12 lutego 2021 roku

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.**

ul. F. Klimczaka 1  
02-797 Warszawa

[Redacted text block]

# Spis treści

<b>SPIS TREŚCI .....</b>	<b>3</b>
<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>7</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	7
1.2. Niezaspokojone potrzeby pacjentów .....	7
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>9</b>
2.1. Definicja i klasyfikacja .....	9
2.2. Epidemiologia.....	10
2.3. Etiologia i patogenezę.....	13
2.4. Diagnostyka .....	14
2.5. Stopień zaawansowania choroby .....	18
2.6. Objawy i przebieg choroby.....	19
2.7. Rokowanie i obciążenie chorobą .....	23
2.8. Leczenie.....	26
2.8.1. Metody leczenia .....	26
2.8.2. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe .....	28
2.8.3. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta .....	31
<b>3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ .....</b>	<b>36</b>
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>	<b>41</b>
4.1. Status refundacyjny w Polsce .....	41
4.2. Rekomendacje finansowe .....	42
<b>5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....</b>	<b>50</b>
<b>6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....</b>	<b>51</b>
6.1. Populacja .....	51
6.2. Interwencja.....	51
6.3. Komparator .....	52
6.4. Punkty końcowe .....	53
6.5. Metodyka badań.....	53
<b>7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW .....</b>	<b>54</b>
7.1. Nintedanib .....	54

7.2. Terapia standardowa .....	56
<b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>58</b>
<b>9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW, WYKRESÓW.....</b>	<b>64</b>

## Indeks skrótów

<b>AZA</b>	Azatiopryna
<b>ACR</b>	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne ( <i>American College of Rheumatology</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>autoHSCT</b>	Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych szpiku ( <i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CYKLO</b>	Cyklofosfamid
<b>DLCO</b>	Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla ( <i>Diffusing lung capacity for carbon monoxide</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EULAR</b>	Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem ( <i>European League Against Rheumatism</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FVC</b>	Natężona pojemność życiowa ( <i>Forced vital capacity</i> )
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>High Authority on Health</i> )
<b>HRCT</b>	Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości ( <i>High-resolution computed tomography</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>ILD</b>	Śródmiąższowa choroba płuc ( <i>Interstitial lung disease</i> )
<b>IPF</b>	Idiopatyczne włóknienie płuc ( <i>Idiopathic pulmonary fibrosis</i> )
<b>IQWiG</b>	Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia ( <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )

<b>mRSS</b>	Zmodyfikowana skala Rodnana ( <i>Modified Rodnan Skin Score</i> )
<b>MMF</b>	Mykofenolan mofetylu
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NIN</b>	Nintedanib
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PFT</b>	Test czynności płuc ( <i>Pulmonary function test</i> )
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicine Consortium</i> )
<b>SSc</b>	Twardzina układowa / skleroderma / sklerodermia ( <i>Systemic sclerosis</i> )
<b>SSc-ILD</b>	Śródmiąższowa choroba płuc w przebiegu twardziny układowej / związana z twardziną układową ( <i>Interstitial lung disease in systemic sclerosis</i> )
<b>TLC</b>	Całkowita pojemność płuc ( <i>Total lung capacity</i> )
<b>TOC</b>	Tocilizumab

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie nintedanibu (NIN; produkt leczniczy Ofev®) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (ang. *interstitial lung disease in systemic sclerosis*; SSc-ILD).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania (*practice guidelines*) we wskazaniu: choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego nintedanibu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania nintedanibu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. analizę aktualnej praktyki klinicznej leczenia choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową w Polsce,
6. definiowanie populacji docelowej, interwencji, komparatorów, ocenianych punktów końcowych i metodyki badań (PICOS) dla analiz HTA.

## 1.2. Niezaspokojone potrzeby pacjentów

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD; ang. *Interstitial Lung Disease*) to najpoważniejsza manifestacja twardziny układowej (SSc; ang. *systemic sclerosis*) – rzadkiej i przewlekłej choroby objawiającej się w różnych narządach ciała, a przede wszystkim na skórze. Liczba chorych na SSc w Polsce w ostatnich latach wzrasta. W 2018 roku na SSc chorowały w Polsce 5373 osoby. Średnio 42% chorych z SSc to pacjenci z obecnąILD. Najgorzej rokującym czynnikiem w SSc jest objęcie włóknieniem obszaru płuc. Do rozwoju SSc-ILD dochodzi szybko, zazwyczaj w ciągu około 3 lub 4 lat od postawienia diagnozy SSc. SSc-ILD ma często przebieg progresywny prowadzący do niewydolności oddechowej i zgonu pacjenta. Powikłania płucne, w tym głównie obecnośćILD, są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów u pacjentów z SSc.

Szczególne znaczenie we właściwym postępowaniu ma szybkie rozpoznanie SSc-ILD, co może być utrudnione ze względu na zróżnicowany przebieg kliniczny choroby. Na wczesnym etapie choroba może przebiegać bezobjawowo, a jej pierwsze symptomy, takie jak kaszel, zmęczenie lub ból w klatce piersiowej są niespecyficzne i zmienne. Jednym z głównych następstw klinicznych zaawansowanej SSc-ILD jest duszność, która w znacznym stopniu ogranicza funkcjonowanie i jakość życia chorych.

Ponadto występujące w przebiegu SSc-ILD widoczne zmiany skórne znacznie pogarszają jakość życia, powodując stygmatyzację pacjentów i wpływając na obciążenie społeczno-ekonomiczne. SSc-ILD wpływa negatywnie nie tylko na jakość życia pacjentów, ale również ich opiekunów i rodzin, poprzez: pogorszenie snu i zdrowia, niekorzystny wpływ na sferę emocjonalną i finansową, życie społeczne, jak również codzienne funkcjonowanie pacjentów i ich bliskich. Częstość występowania ILD w przebiegu SSc podwaja obciążenie ekonomiczne powodowane przez samą SSc, które samo w sobie jest wyższe niż w przypadku innych chorób przewlekłych [1].

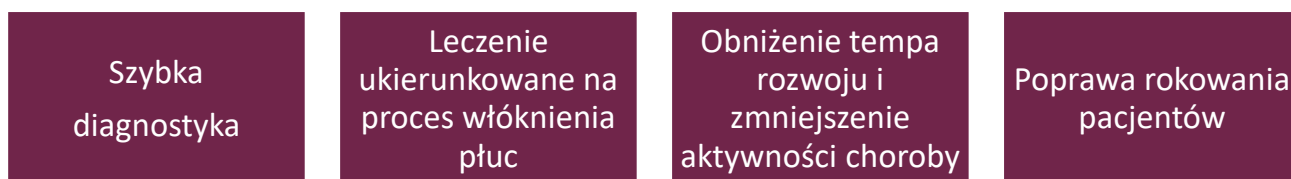
**Obecnie w Polsce nie ma dostępnego (refundowanego) żadnego leku zarejestrowanego we wskazaniu SSc-ILD.** W praktyce stosowane w terapii SSc-ILD są przede wszystkim leki immunosupresyjne, takie jak m.in. mykofenolan mofetylu czy metotreksat, stosowane poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*), które blokują autoimmunologiczne, nie do końca poznane podłoże SSc-ILD.

**Pierwszym lekiem oddziałującym na patogenezę włóknienia płuc, występującego w przebiegu ILD, jest nintedanib (produkt leczniczy Ofev®) - zarejestrowany w Europie w kwietniu 2020 roku we wskazaniu SSc-ILD.**

Wysoka skuteczność nintedanibu została udokumentowana w różnych jednostkach chorobowych przebiegających z włóknieniem płuc. Poza SSc-ILD są to idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, *ang. Idiopathic pulmonary fibrosis*) i postępujący fenotyp włóknienia (PF-ILD; *ang. progressive fibrosing interstitial disease*), w których lek uzyskał rejestrację w Unii Europejskiej, a w przypadku IPF także i refundację w Polsce [2–4].

Podsumowując, obecnie SSc-ILD cechuje się relatywnie złym rokowaniem, problemami diagnostycznymi, oraz negatywnym wpływem na jakość życia oraz codzienne funkcjonowanie. Pacjenci nie mają także możliwości leczenia ukierunkowanego na przyczynę ILD, a więc leczenia przeciwdziałającego mechanizmom włóknienia miąższu płuc, które ma charakter postępujący, nieodwracalny i prowadzi do zgonu pacjenta. Biorąc pod uwagę duże obciążenie związane z SSc-ILD, a także brak dostępnych metod leczenia istnieje ogromna potrzeba zapewnienia pacjentom dostępu do nowej terapii przeznaczonej do leczenia ILD, która spowalniając proces włóknienia płuc przyczyni się do utrzymania wydolności oddechowej płuc (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
**Niezaspokojone potrzeby pacjentów z SSc-ILD**





## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja i klasyfikacja

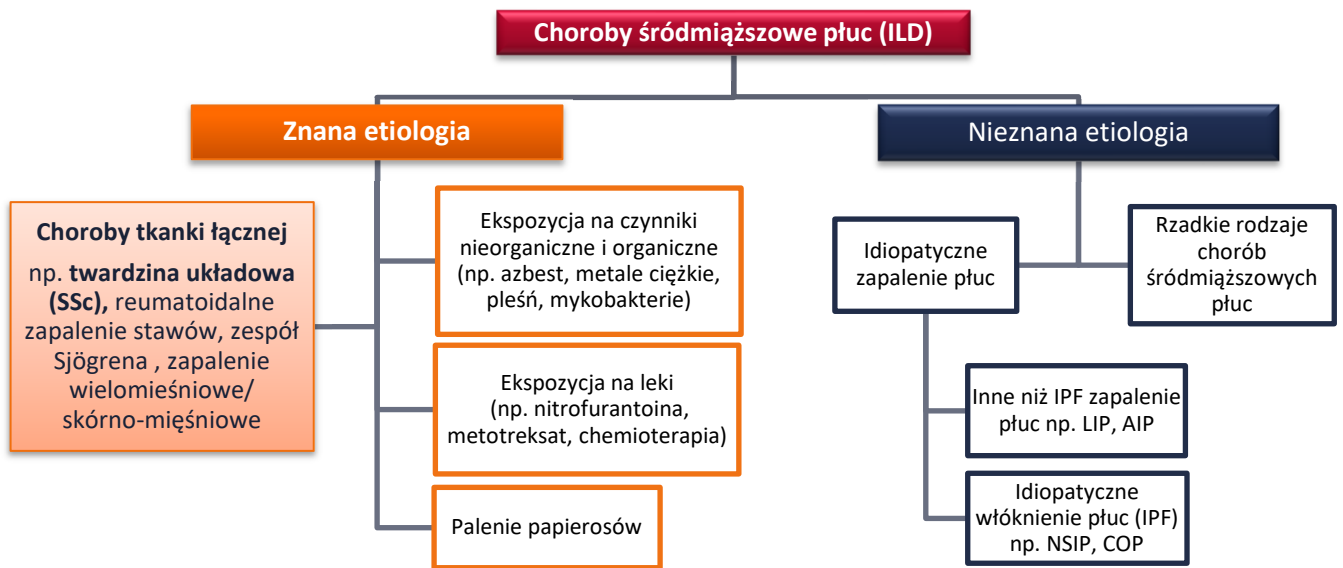
Twardzina układowa (SSc; ang. *systemic sclerosis*) zwana także skleroderma/sklerodermią to rzadka, autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej charakteryzująca się uszkodzeniem naczyń krwionośnych i dysfunkcją fibroblastów prowadzącą do włóknienia skóry oraz różnych narządów i układów, w tym nerek, płuc, przewodu pokarmowego, układu kostno-stawowego, układu sercowo-naczyniowego oraz układu nerwowego [5, 6]. Według klasyfikacji ICD-10 SSc przypisana jest do kodu M34 [7].

Zajęcie płuc w czasie procesu chorobowego to jedna z najczęstszych, a w dodatku źle rokująca zmiana w przebiegu SSc. Gdy SSc obejmuje płuca może doprowadzić do śródmiąższowej choroby płuc, która określana jest jako śródmiąższowa choroba płuc w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD; ang. *Interstitial lung disease in systemic sclerosis*) i jest klasyfikowana do podkodu ICD-10 M34.8 [7, 8]. Z kolei kodem ICD-10 J99.1 określa się zaburzenia układu oddechowego w innych układowych chorobach tkanki łącznej, w tym zaburzenia układu oddechowego w przebiegu twardziny uogólnionej (M34.8), a kodem J84.X inne śródmiąższowe choroby płuc [9].

Śródmiąższowe choroby płuc (ILD, ang. *Interstitial lung disease*) to heterogenna grupa, do której zaliczane są jednostki chorobowe o znanej lub nieznannej etiologii. W ramach grupy o znanej etiologii wyróżnia się choroby wywołane czynnikami zewnętrznymi, ale również śródmiąższowe choroby płuc towarzyszące chorobom tkanki łącznej jak np. SSc-ILD. Wśród ILD o nieznannej etiologii wyróżnia się idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, ang. *Idiopathic pulmonary fibrosis*) oraz rzadkie choroby śródmiąższowe płuc (Rysunek 2) [10, 11].

U około 20–30% pacjentów z ILD, w tym ILD związanych z chorobami autoimmunologicznymi, rozwija się postępujący fenotyp włóknienia (PF-ILD; ang. *progressive fibrosing interstitial disease*). Termin PF-ILD odnosi się do pacjentów z włóknieniowymi ILD, które niezależnie od etiologii choroby wykazują postępujący przebieg choroby pomimo dostępnych obecnie opcji leczenia. Niezależnie od diagnozy klinicznej, postępujące włóknienie wykazuje podobieństwa w podstawowych mechanizmach patogenetycznych, które kierują samopodtrzymującym się procesem włóknienia płuc [10–13].

**Rysunek 2.**  
**Klasyfikacja chorób śródmiąższowych płuc [10]**



AIP – ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. *acute interstitial pneumonia*); COP – kryptogenne, samoorganizujące się zapalenie płuc (ang. *cryptogenic organizing pneumonia*); LIP – limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. *lymphocytic interstitial pneumonia*), NSIP – niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (ang. *nonspecific interstitial pneumonia*);

## 2.2. Epidemiologia

### Świat i Europa

Ze względu na rzadki charakter choroby, dane epidemiologiczne dotyczące SSc-ILD są ograniczone. Ogólny wskaźnik zapadalności na SSc na świecie wynosi około 1/10 tys. osób [14]. Dane epidemiologiczne uzyskane na podstawie przeglądu systematycznego Bergamasco 2019, do którego włączano badania opublikowane w okresie od 2000 do 2016 roku wskazują, że chorobowość na SSc w Europie wynosi 7,2–33,9/100 tys. osób, natomiast w Ameryce Północnej jest nieco wyższa i wynosi 13,5–44,3/100 tys. osób. Odsetek pacjentów zILD wśród chorych z SSc oszacowano na około 35% oraz 52% odpowiednio w Europie oraz Ameryce Północnej. Roczna zachorowalność na SSc-ILD w Europie wg przeglądu systematycznego Bergamasco 2019 wynosi 0,1–0,4/100 tys. osób (Tabela 1) [15].

Zgodnie z innymi odnalezionymi danymi epidemiologicznymi dotyczącymi SSc-ILD zapadalność na SSc w Europie wynosi 0,6–4,3 chorych/100 tys. (Tabela 2). Na podstawie odnalezionych publikacji, w których raportowano dane dotyczące odsetka pacjentów zILD wśród chorych na SSc w Europie obliczono, że średnio 42% spośród chorych na SSc to pacjenci z SSc-ILD (Tabela 3).

Szczyt zachorowalności na SSc przypada na piątą dekadę życia [16]. Dane europejskie dotyczące wieku pacjentów z SSc-ILD wskazują, że średni wiek pojawienia się objawów choroby oscyluje między 46 rokiem a 62 rokiem życia [15].

**Tabela 1.**  
Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące SSc-ILD w Europie oraz Ameryce Północnej wg danych z przeglądu systematycznego Bergamasco 2019 [15]

Wskaźnik epidemiologiczny	Europa	Ameryka Północna
Chorobowość na SSc (/100 tys. osób)	7,2–33,9	13,5–44,3
Roczna zachorowalność na SSc (/100 tys. osób)	0,6–2,3	1,4–5,6
Śmiertelność na SSc (standaryzowany współczynnik śmiertelności)	1,3–2,0	3,7–4,7 <sup>b</sup>
Odsetek pacjentów z ILD wśród SSc	ok. 35%	ok. 52%
Chorobowość na SSc-ILD (/100 tys. osób)	1,7–4,2	bd
Roczna zachorowalność na SSc-ILD (/100 tys. osób)	0,1–0,4	bd
Śmiertelność na SSc-ILD (/tys. osobolat)	70,9 <sup>a</sup>	bd

a) Dane na podstawie jednej publikacji (UK). b) Dane na podstawie jednej publikacji (Kanada).

**Tabela 2.**  
Zapadalność na SSc w wybranych krajach europejskich

Państwo	Zapadalność (/100 tys. osób)	Źródło danych
UK	1,07	Pauling 2020 [17]
	2,28	Royle 2018 [18]
Grecja	1,1	Alamanos 2005 [19]
Szwecja	1,4 / 1,9*	Andreasson 2014 [20]
Hiszpania	2,3 / 1,2*	Arias-Nunez 2008 [21]
Norwegia	0,6 / 1,1*	Hoffmann-Vold 2012 [22]
Holandia	0,77	Vonk 2009 [23]
Kosowo	2,8	Bajraktari 2013 [24]
Włochy	1,85	Ciaffi 2020 [25]
	3,2 / 4,3*	Lo Monaco 2011 [26]
Słowenia	0,64	Sipek 2013 [27]

\* W zależności od kryterium diagnozy SSc

**Tabela 3.**  
Odsetek pacjentów z ILD wśród osób z SSc

Państwo	Liczba osób z SSc	Odsetek pacjentów z ILD wśród SSc	Źródło danych
Holandia	296	46,96%	Vonk 2009 [23]
Hiszpania	1506	43,23%	Freire 2017 [28]
UK	201	32,34%	Strickland 2013 [29]
UK, Francja, USA, Kanada	1099	36,21%	Dougherty 2018 [30]
Hiszpania	1374	43,30%	Sanchez-Cano 2018 [31]
Francja	276	47,46%	Champtiaux 2019 [32]
<b>Średnia ważona</b>		<b>42%</b>	<b>x</b>

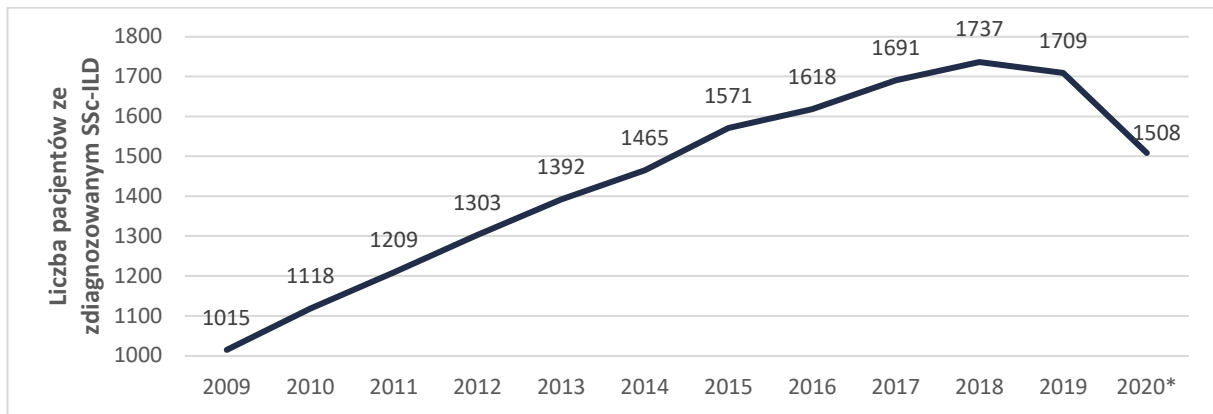
## Polska

Wskaźniki epidemiologiczne dla Polski opracowane na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia, opublikowane w zestawieniu dotyczącym liczby pacjentów z rozpoznaniem twardziny układowej oraz innych chorób śródmiąższowych płuc w latach 2009–2020 wskazują, że liczba chorych na SSc-ILD w Polsce na przestrzeni ostatnich lat wzrasta (Wykres 1). Ocenę częstości występowania SSc-ILD w Polsce oparto na liczbie pacjentów, którzy w latach 2009–2020 mieli wykonane świadczenia z rozpoznaniem klasyfikowanymi jako ICD-10: M34 (tj. twardzina układowa) oraz J84 (tj. inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc, do których zaliczane jest ILD). Co ważne, w opisie zestawienia podano, że dane odnoszą się do całego analizowanego okresu pacjenta, a nie wyłącznie świadczeń, dla których rozpoznanie J84 występowało jako świadczenie współlistniejące [33].

Zgodnie z innymi odnalezionymi danymi epidemiologicznymi dotyczącymi SSc-ILD w Polsce, przedstawionymi w raporcie opracowanym przez Instytut Innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju (INNOWO) z 2020 roku, liczba pacjentów z rozpoznaniem SSc-ILD w Polsce w latach 2008–2018 była niższa niż w wyżej cytowanym raporcie i utrzymywała się na względnie stałym poziomie (Wykres 2). Dane obejmowały liczbę pacjentów, którzy w latach 2008–2018 mieli co najmniej raz udzielone świadczenie z rozpoznaniem klasyfikowanym jako ICD-10: M34 (tj. twardzina układowa) oraz jednocześnie J99 (tj. zaburzenia układu oddechowego w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej) lub J84 (tj. inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem). Jak wynika z raportu, w związku ze stosunkowo stałą liczbą chorych na SSc-ILD przy stałym wzroście chorych na samą SSc w latach 2008–2018, odsetek pacjentów z ILD wśród chorych z SSc w Polsce spadł z 14,7% w 2008 roku do 9,6% w 2018 roku. Jest to sprzeczne z danymi literaturowymi dotyczącymi wskaźników epidemiologicznych w Europie. Można zatem przypuszczać, że część przypadków SSc-ILD nie jest w Polsce prawidłowo diagnozowana lub raportowana, a chorobowość SSc-ILD w Polsce jest wyższa [16].

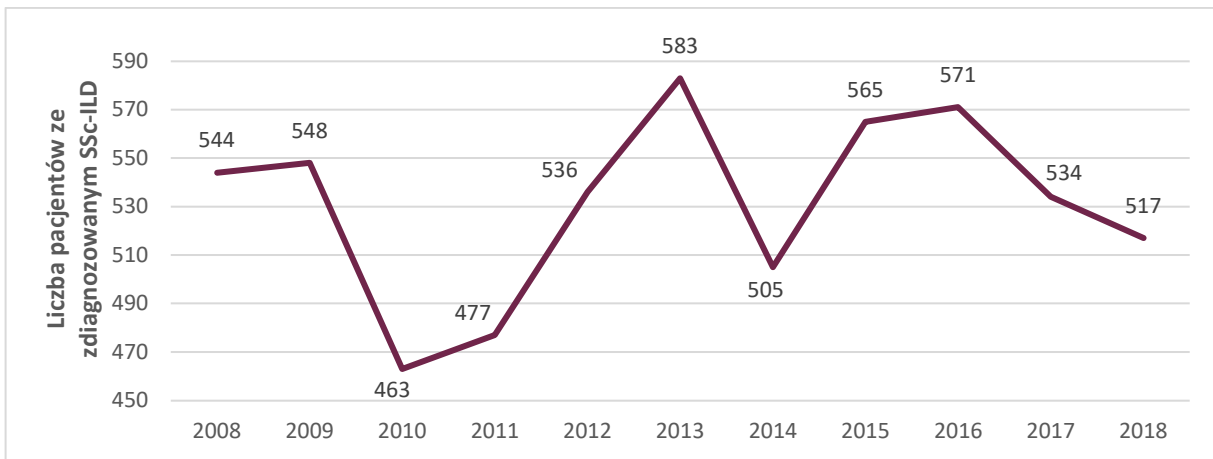
Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących śmiertelności związanej z SSc-ILD w Polsce. Najczęstszą przyczynę zgonów u pacjentów z SSc stanowią powikłania płucne. W wielośrodkowym obserwacyjnym badaniu obejmującym ponad 5 tysięcy pacjentów z 28 krajów europejskich, w tym Polski, oraz 6 krajów spoza Europy wykazano, że SSc-ILD było powodem 35% wszystkich raportowanych zgonów wśród pacjentów z SSc [2, 34].

**Wykres 1.**  
Chorobowość na SSc-ILD w Polsce w latach 2009–2020 wg danych NFZ [33]



\* Dane do sierpnia 2020 roku włącznie.

**Wykres 2.**  
Chorobowość na SSc-ILD w Polsce w latach 2008–2018 wg danych INNOWO [33]



## 2.3. Etiologia i patogeneza

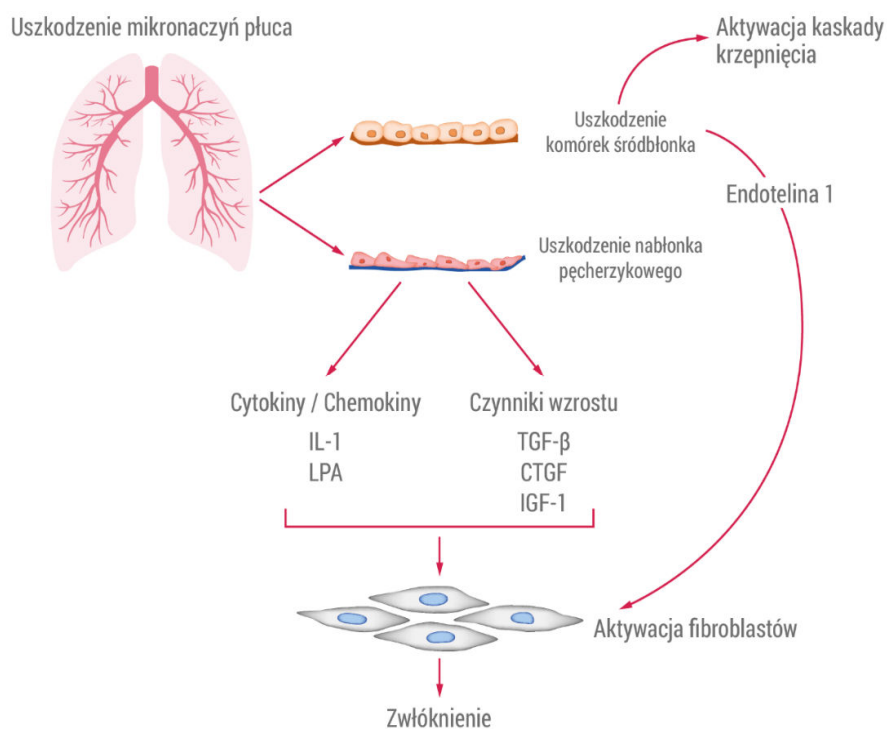
Patogeneza twardziny układowej (SSc) jest złożona i nie w pełni poznana. Prawdopodobne znaczenie w rozwoju choroby mają czynniki środowiskowe tj. działanie substancji szkodliwych. Relatywnie duża częstość występowania SSc wśród osób, u których w rodzinie wystąpiły przypadki zachorowań na choroby autoimmunologiczne i hormonalne sugeruje, że u podłoża SSc leżą również czynniki genetyczne. W efekcie prawdopodobnego działania czynników środowiskowych i genetycznych dochodzi do występowania:

- nieprawidłowych reakcji na uszkodzenie mikronaczyniowe, co w konsekwencji powoduje kaskadę procesów immunologicznych, prowadzących do uwolnienia mediatorów profibrotycznych i aktywacji fibroblastów,
- deregulacji wrodzonej i nabytej odporności, co obejmuje aktywację komórek T, komórek B i monocytów oraz produkcję cytokin i autoprzeciwciał przeciwko komórkom pomocniczym typu 2 (Th2),
- procesu zapalnego i przebudowy mikronaczyń [35, 36].

W wyniku proliferacji oraz migracji fibroblastów dochodzi do ich transformacji w miofibroblasty, a te z kolei są kluczowymi czynnikami szlaków prowadzących do nadmiernego odkładania macierzy zewnątrzkomórkowej. Obecność miofibroblastów u pacjentów z SSc jest widoczna w obszarach bogatych w kolagen, takich jak skóra i płuca [37].

Patogeneza procesu włóknienia płuc w SSc-ILD przebiega poprzez uszkodzenie mikronaczyń, które prowadzi do uszkodzenia komórek śródbłonka i nabłonka pęcherzykowego. Prowadzi to do aktywacji kaskady krzepnięcia oraz procesu zapalnego, a ostatecznie do aktywacji fibroblastów, stanowiących kluczowy element w rozwoju włóknienia. W patogenezieILD zaangażowanych jest szereg prozapalnych i profibrotycznych pozakomórkowych mediatorów, takich jak chemokiny, cytokiny, czynniki wzrostu, lipidy i prostanoidy. Głównym mediatorem włóknienia jest wielofunkcyjna cytokina, transformujący czynnik wzrostu beta (TGF $\beta$ ). Istnieją liczne dowody wskazujące na udział TGF $\beta$  - wraz z płytkowym czynnikiem wzrostu, endoteliną-1 (ET-1) i innymi cytokinami - w patogenezie SSc-ILD (Rysunek 3) [38].

**Rysunek 3.**  
**Patogeneza SSc-ILD. Opracowanie na podstawie Castellino 2020 [38]**



CTGF - czynnik wzrostu tkanki łącznej (ang. *connective tissue growth factor*); IL - interleukina 1; LPA, kwas lizofosfatydowy (ang. *lysophosphatidic acid*)  
TGF- $\beta$  - transformujący czynnik wzrostu beta (ang. *transforming growth factor beta*)

## 2.4. Diagnostyka

Ze względu na występowanie różnorodnych objawów obejmujących różne narządy ciała, SSc jest chorobą trudną w diagnozie. Dodatkową trudność sprawia mała intensywność wczesnych objawów choroby, co prowadzi często do jej rozpoznania na etapie znacznie zaawansowanego stadium. [39].

Podstawowym narzędziem służącym do rozpoznania SSc są najnowsze, opracowane w 2013 roku przez Europejską Ligę do Walki z Reumatyzmem (EULAR; ang. *European League Against Rheumatism*) i Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR; ang. *American College of Rheumatology*) kryteria klasyfikacyjne. Pewne rozpoznanie zostaje potwierdzone, gdy suma punktów przypisanych odpowiednim objawom chorobowym wyniesie 9 lub więcej. Najwięcej punktów, bo aż 9 zostało przypisanych stwardnieniu skóry, które występuje proksymalnie od stawów śródrečno-paliczkowych. Wystarczy więc spełnienie tego jednego kryterium dla rozpoznania twardziny układowej (Tabela 4, Tabela 5) [40].

RozpoznanieILD w przebiegu SSc na wczesnym etapie choroby jest trudne ze względu na brak specyficznych objawów choroby. Największe ryzyko wystąpienia zmian włóknieniowych w płucach występuje w ciągu kilku pierwszych lat od zdiagnozowania SSc, dlatego konieczna jest w tym czasie czujność kliniczna i przeprowadzanie diagnostyki zmian obecnych w płucach. Duże znaczenie w rozpoznaniu SSc-ILD ma współpraca lekarzy różnych specjalizacji, w tym dermatologów, pulmonologów i reumatologów. Pacjenci, u których zdiagnozowano SSc, powinni zostać poddani szczegółowej wielodyscyplinarnej ocenie klinicznej na początku i podczas całego przebiegu choroby, tak aby ocenić ewentualne zajęcie płuc i ustalić punkt odniesienia do dokonywania w przyszłości oceny leczenia [39, 41, 42]. Metodami, które umożliwiają wczesną identyfikację pacjentów z SSc-ILD są:

- metody obrazowe, w tym przede wszystkim tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT; ang. *high resolution computer tomography*);
- badania czynności płuc (PFT; ang. *pulmonary functional test*) [43, 44].

## Metody obrazowe

Metodą umożliwiającą rozpoznanieILD jest HRCT. U większości tj. u około 80% pacjentów z SSc-ILD obraz płuc wykazuje niespecyficzny wzór procesu włóknienia. W obrazie tym obecne są:

- linijne lub siateczkowate zmiany przy podstawie płuc,
- pogrubienia przegród międzyzrazikowych,
- obecność zmian drobnoguzkowych (obwodowo i podopłucnowo),
- rozstrzenie oskrzelowe i torbiełki tworzące obraz tzw. plastra miodu [43, 45].

Obraz tzw. „matowej szyby” (ang. *ground-glass opacity*) w HRCT świadczy o wczesnym zaawansowaniu SSc-ILD. Zmiany śródmiąższowe płuc w SSc-ILD są mniej rozległe oraz mniej zgrubiałe, co odróżnia je od zmian obecnych w płucach w przebiegu idiopatycznego włóknienia płuc (IPF; ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*) [43, 46]. Rozległość zmian włóknieniowych podawana zazwyczaj jako wartość procentowa jest wyznacznikiem stopnia zaawansowania choroby [47].

HRCT jest obecnie złotym standardem w diagnozowaniu wczesnej fazy SSc-ILD, które umożliwia samo wykrycie niespecyficznych zmian świadczących oILD w przebiegu SSc, jak i określenie zaawansowania choroby poprzez wskazanie stopnia zajęcia obszaru zmian włóknieniowych występujących w płucach. Częstotliwość wykonywania kontrolnego HRCT u pacjentów ze zdiagnozowaną SSc-ILD powinna być określona przez lekarza oceniającego indywidualnie postęp choroby [3, 5, 48].

Badanie rentgenowskie klatki piersiowej charakteryzuje się małą czułością diagnostyczną w SSc-ILD i może uwidaczniać jedynie bardzo zaawansowane zmiany. Rzadko stosowaną metodą w diagnostyce SSc-ILD jest natomiast biopsja płuca [43, 49].

Zmiany obrazowe, które mogą świadczyć o SSc-ILD mogą również obejmować:

- poszerzony lub wypełniony płynem przełyk,
- zmiany związane z przewlekłą aspiracją płuc,
- powiększenie tętnicy i rozszerzenie prawej komory lub jej przerost, który wskazuje na tętnicze nadciśnienie płucne [45].

### **Badania czynności płuc**

Do badań w kierunku rozpoznania SSc-ILD wykorzystuje się także badania czynności płuc (PFT; ang. *pulmonary functional test*). Przy czym we wczesnym etapie rozwoju choroby możliwe jest występowanie włóknienia w obrazie HRCT bez zmian PFT. Ocena PFT jest określana jako metoda przesiewowa w kierunku rozpoznania SSc-ILD. Podstawowymi parametrami spirometrycznymi analizowanymi w ramach diagnostyki SSc-ILD są:

- natężona pojemność życiowa (FVC; ang. *forced vital capacity*), która odpowiada ilości powietrza wydychanego podczas natężonego wydechu po maksymalnym powolnym wdechu. Obniżenie wartości FVC jest charakterystyczne dla schorzeń przebiegających ze zmniejszeniem (restrycją) ilości mięszu płuc,
- całkowita pojemność płuc (TLC; ang. *total lung capacity*), czyli suma objętości oddechowej, objętości zapasowej wdechowej i wydechowej oraz objętości zalegającej,
- zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (DLCO; ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*), która służy do oceny funkcji bariery pęcherzykowo-włócniczkowej, oddzielającej powietrze znajdujące się w pęcherzykach płucnych od krwi w kapilarach płucnych [43].

Wyniki oceniane przy użyciu spirometrii przedstawiane są w postaci liczbowej oraz w postaci wykresów. Wyniki liczbowe przedstawiane są jako wartości bezwzględne, jednak w celu interpretacji uzyskane wyniki porównuje się także z wartościami należnymi, czyli hipotetycznymi wartościami poszczególnych parametrów wyliczonymi w oparciu o dane antropometryczne (takie jak wiek, płeć, wzrost, rasa oraz rzadziej masa ciała). Na wyniku badania powinna znajdować się informacja o źródle zastosowanych wartości należnych, które powinny być jednolite dla wszystkich mierzonych wskaźników [50–52].

Wartość FVC określana spirometrycznie jest najczęściej stosowanym parametrem płucnym wykorzystywanym w badaniach klinicznych i może być przedstawiana jako:

- wartość bezwzględna (wyrażona w ml) lub
- procent wartości należnej FVC (%FVC), czyli stosunek zaobserwowanego FVC do wartości przewidywanej FVC znormalizowanej w oparciu o dane antropometryczne [50–52].

Wartości FVC, TLC i DLCO poniżej ustalonych norm (Tabela 6) wskazują na zaburzenia typu restrykcyjnego (ograniczenie czynnego mięszu płuc) w przebiegu SSc-ILD. Pacjenci z SSc-ILD



zazwyczaj wykazują restrykcyjny wzorec w PFT z redukcją wartości FVC, TLC i DLCO. Umiarkowane wartości restrykcyjne FVC określone jako 50% do 75% wartości należnej występują u 25% do 30% pacjentów z SSc. U 10% do 15% pacjentów występują wartości FVC poniżej 50% świadczące o większym ograniczeniu ilości czynnego mięszu płuc i bardziej zaawansowanej chorobie. W izolowanejILD, wartości DLCO są zwykle o 10 do 20% niższe niż objętości płuc [53]. Ponadto należy mieć na uwadze, że wraz z wiekiem dochodzi do obniżania wartości FVC i DLCO [54].

Wyniki PFT umożliwiają określenie zaawansowania choroby w przypadkach, gdy podstawowe narzędzie diagnostyczne jakim jest obrazowanie HRCT wskazuje na pośrednie wartości zajęcia zmian włóknieniowych [43, 55].

**Tabela 4.**  
Kryteria klasyfikacyjne SSc wg EULAR i ACR 2013 [40]

Kryterium	Podkryterium	Punktacja
Stwardnienie skóry obu rąk postępujące proksymalnie od stawów śródrečno-paliczkowych (kryterium wystarczające do rozpoznania)	Brak	9
	Palce obrzmiałe	2
Stwardnienie skóry palców (uwzględnić najwyższą punktację)	Sklerodaktylia (między stawami śródrečno-paliczkowymi a międzypaliczkowymi bliższymi)	4
	Owrzodzenia na opuszkach palców (ang. <i>digital tip ulcers</i> )	2
Uszkodzenia opuszek palców (uwzględnić najwyższą punktację)	Bliznowate zmiany na opuszkach palców (ang. <i>finger tip pitting scars</i> )	3
	Teleangiektazje	brak
Nieprawidłowości w naczyniach włosowatych łożyska paznokci	brak	2
Tętnicze nadciśnienie płucne i/lub śródmiąższowa choroba płuc (maksymalna punktacja – 2)	Tętnicze nadciśnienie płucne, Śródmiąższowa choroba płuc	2
Objaw Raynauda	brak	3
Autoprzeciwciała związane z twardziną układową (antycentromerowe, przeciwko topoizomerazie I [anty-Scl-70], przeciwko polimerazie RNA III) (maksymalna punktacja – 3)	Antycentromerowe, przeciwko topoizomerazie I, przeciwko polimerazie RNA III	3

**Tabela 5.**  
Opis kryteriów klasyfikacyjnych SSc wg EULAR i ACR 2013 [40]

Kryterium	Opis
Stwardnienie skóry obu rąk postępujące proksymalnie od stawów śródrečno-paliczkowych	Pogrubienie lub stwardnienie skóry nie z powodu blizn po urazie
Stwardnienie skóry palców	Obrzęk całych palców: Rozlane, zwykle nieciastowate zwiększenie objętości tkanek miękkich palców (poza obrębem torebki stawowej), które powoduje zmianę fizjologicznego kształtu palców (prawidłowo palce zwężają się dystalnie, a obrys tkanek miękkich podąża za kształtem kości i stawów). Sklerodaktylia: Stwardnienie skóry dystalnie od stawów śródrečno-paliczkowych i proksymalnie od stawów międzypaliczkowych bliższych.

Kryterium	Opis
<b>Uszkodzenia opuszek palców (uwzględnić najwyższą punktację)</b>	Owrodzenia lub blizny dystalnie od stawów międzypaliczkowych bliższych lub w ich obrębie, które nie są spowodowane urazem; blizny naparstkowe to drobne zagłębienia na dystalnych palczkach palców rąk, które powstają w wyniku niedokrwienia, a nie urazu lub czynników zewnętrznych.
<b>Teleangiektazje</b>	Dobrze odgraniczone obszary poszerzonych naczyń powierzchownych, które zapadają się pod wpływem ucisku i wolno wypełniają po jego zwolnieniu. Te typowe dla twardziny są okrągłe, dobrze odgraniczone, występują na rękach, wargach, w jamie ustnej, i/lub przyjmują postać dużych teleangiektazji o układzie przypominającym matę. Należy je odróżniać od gwałtownie wypełniających się naczynek pajączkowatych z centralną tętniczką i od poszerzonych naczyń włosowatych
<b>Nieprawidłowości w naczyniach włosowatych łożyska paznokci</b>	Poszerzone kapilary i/lub ich zanik z krwotokami okołonaczyniowymi lub bez w obrębie wału paznokciowego i/lub obróbka naskórkowego paznokcia (eponychium).
<b>Tętniczne nadciśnienie płucne i/lub śródmiąższowa choroba płuc (maksymalna punktacja – 2)</b>	Tętniczne nadciśnienie płucne – rozpoznanie na podstawie wyniku cewnikowania prawego serca, zgodnie ze standardową definicją. Śródmiąższowa choroba płuc – włóknienie płuc w TKWR lub przeglądowym RTG klatki piersiowej, najbardziej nasilone u podstawy płuc, lub trzeszczenia, które nie są związane z inną przyczyną, np. z niewydolnością serca.
<b>Objaw Raynauda</b>	W wywiadzie lub stwierdzony przez lekarza; przynajmniej dwufazowa zmiana zabarwienia skóry palca/palców rąk i stóp w wyniku ekspozycji na zimno lub wskutek emocji, która może obejmować zblednięcie (zwykle występuje), zasinienie i/lub reaktywne przekrwienie.
<b>Autoprzeciwciała związane z twardziną układową (antycentromerowe, przeciwko topoizomerazie I [anty-Scl-70], przeciwko polimerazie RNA III) (maksymalna punktacja – 3)</b>	Przeciwcentromerowe przeciwciała lub wzór centromerowy obserwowany podczas testowania przeciwciał przeciwiądrowych, przeciwciała przeciw topoizomerazie I (znane również jako przeciwciała anty-Scl-70) lub przeciwciała przeciw polimerazie III RNA. Wynik pozytywny zgodnie z lokalnymi standardami laboratoryjnymi

Tabela 6.  
Normy wartości parametrów spirometrycznych badanych w trakcie diagnostyki SSc-ILD [43]

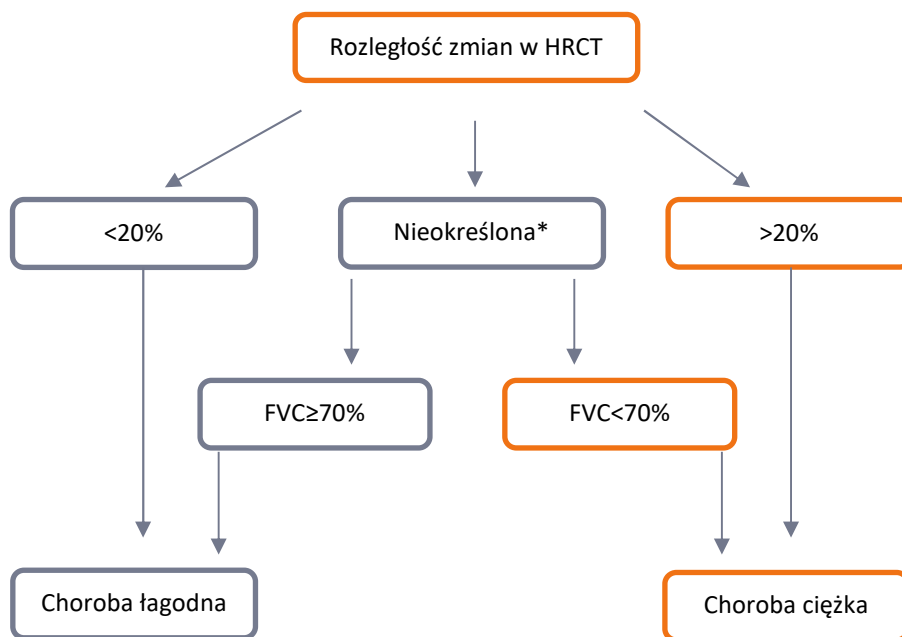
Parametr spirometryczny	Norma
FVC	≥75% wartości należnej
TLC	≥80% wartości należnej
DLCO	≥80% wartości należnej

## 2.5. Stopień zaawansowania choroby

Klasyfikacja stopnia zaawansowania SSc-ILD oparta jest przede wszystkim na danych dotyczących odsetka powierzchni włóknienia płuc w obrazie HRCT. W przypadku nieokreślonej wartości włóknienia płuc (trudności w kategoryzacji stopnia zaawansowania choroby ze względu na występowanie rozległości choroby ocenionej na 10%–30%) decydujące znaczenie mają wyniki badań czynnościowych układu oddechowego (PFT), w tym wartość FVC. W oparciu o tę klasyfikację można wyróżnić:

- łagodną SSc-ILD,
- ciężką SSc-ILD (Rysunek 4) [55].

**Rysunek 4.**  
System oceny zaawansowania zmian w SSc-ILD [55]



\* tj. trudna do oszacowania rozległość zmian HRCT – w tym przypadku lekarz nie jest w stanie dopasować tej rozległości do kategorii choroby łagodnej lub ciężkiej, wtedy czynnikiem klasyfikującym jest FVC

## 2.6. Objawy i przebieg choroby

Przebieg kliniczny SSc jest bardzo zróżnicowany. Choroba ma charakter przewlekły i postępujący, manifestuje się w wielu narządach ciała, w tym na skórze, płucach, w układzie sercowo-naczyniowym, nerkach, układzie pokarmowym oraz układzie nerwowym (Rysunek 5) [6, 8, 43].

Główne i najczęściej występujące objawy SSc dotyczą skóry. Pierwszą charakterystyczną manifestacją choroby jest objaw Raynauda, który polega na nagłym, dobrze odgraniczonym zblednięciu, następnie zasinieniu i zaczerwienieniu palców rąk, stóp, rzadko nosa oraz małżowin usznych, któremu towarzyszą zdrętwienie i ból [2, 56]. Zajęcie skóry w przebiegu SSc to proces etapowy rozpoczynający się od widocznego obrzęku, który często dotyczy palców. W następnym etapie dochodzi do stwardnienia skóry (trudno jest wówczas ująć skórę w fałd) i często towarzyszącej mu zmianie zabarwienia skóry. Ostatnim, najbardziej zaawansowanym etapem zmian skórnych jest powstanie owrzodzenia i zanik skóry [40, 57].

Ze względu na stopień zajęcia skóry wyróżnia się 3 postaci (podtypy) SSc:

- uogólnioną, która stanowi ok. 30% wszystkich przypadków SSc; w jej przebiegu dochodzi do zajęcia proksymalnych i dystalnych odcinków skóry; rozwój uogólnionej SSc jest szybki i już na wczesnym etapie pojawiają się poważne powikłania narządowe,
- ograniczoną, która stanowi 70% wszystkich przypadków SSc; u większości chorych (70%) z ograniczoną SSc, zmiany skórne dotyczą dystalnych odcinków kończyn i twarzy; choroba ma charakter przewlekły, a powikłania narządowe występują później i są ograniczone [2, 58],

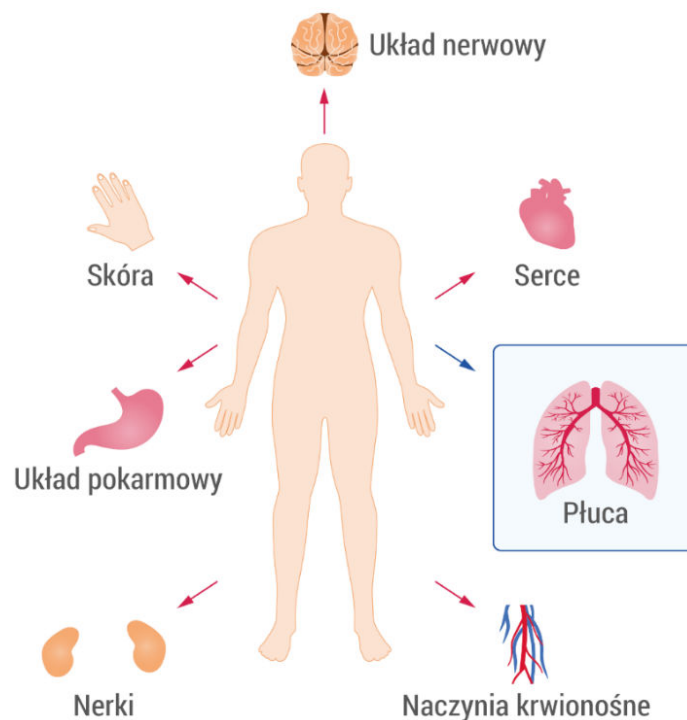
- rzadko obserwuje się trzeci podtyp SSc (około 5% wszystkich przypadków SSc), nazywany układową twardziną bez objawów skórnych (ang. *sine scleroderma*), w przebiegu którego występują objawy ze strony narządów wewnętrznych, ale nie dochodzi do procesu włóknienia obejmującego skórę [2].

Objawy skórne w ograniczonej SSc dotyczą jedynie skóry dłoni, twarzy, stóp i przedramion. W przypadku uogólnionej SSc objawy skórne dotyczą często tułowia i proksymalnych części kończyn [2, 59].

Oba główne podtypy SSc różnią się także pod względem dynamiki rozwoju i zakresu zajęcia innych narządów ciała. W uogólnionej SSc choroba manifestuje się w wielu innych narządach (płuca, nerki, przewód pokarmowy, centralny i obwodowy układ nerwowy, układ sercowo-naczyniowy), a jej rozwój jest relatywnie szybki. Częstością manifestacją uogólnionej SSc jest także niewydolność nerek, która dotyczy od około 15% do 20% pacjentów. Pozaskórne objawy podtypu ograniczonej SSc pojawiają się powoli i ograniczają się głównie do płuc i przetyku, rzadko do pozostałych narządów (Rysunek 6). Warto zaznaczyć, że objawem płucnym SSc poza włóknieniem, które występuje zarówno w ograniczonej jak i uogólnionej SSc, jest również nadciśnienie płucne, które rozwija się u około 10%–20% pacjentów z potwierdzoną SSc [2, 60].

#### Rysunek 5.

Miejsca manifestacji SSc (opracowanie własne na podstawie Molbarg 2016 i Bromirska 2018 [6, 8])



**Rysunek 6.****Podtypy SSc uwzględniające stopień zajęcia skóry. Opracowanie własne na podstawie [2, 58, 61]**

Ograniczona SSc (70% przypadków)	Uogólniona SSc (30% przypadków)	Twardzina bez objawów skórnych (5% przypadków)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy skórne ograniczone do dłoni, twarzy, stóp i przedramion</li> <li>• ograniczona manifestacja dotycząca innych narządów ciała (przełyk, płuca<sup>a</sup> - 35%, nerki tylko u około 1%)</li> <li>• powolna progresja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• uogólnione objawy skórne</li> <li>• manifestacja w wielu innych narządach ciała (płuca<sup>a</sup> - 53%, nerki - 15-20%, układ pokarmowy, układ sercowo-naczyniowy - 25%, układ nerwowy)</li> <li>• szybka progresja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak objawów skórnych</li> <li>• objawy w innych narządach</li> <li>• rzadki podtyp</li> </ul>

a) Manifestacja dotycząca płuc może dotyczyć wystąpienia tętniczego nadciśnienia płucnego (10%–20% przypadków zarówno w ograniczonej jak i w uogólnionej SSc)

Według szacunków ILD rozwija się w ciągu 3–4 lat. Proces włóknienia płuc występuje u ponad połowy pacjentów z uogólnioną SSc (53% przypadków) i u około 35% pacjentów z ograniczoną SSc [14]. Objawy SSc-ILD są niespecyficzne i zmienne. Choroba może przebiegać na wczesnym etapie bezobjawowo, a pierwsze objawy są niespecyficzne i obejmują duszność wysiłkową, kaszel, zmęczenie i ból w klatce piersiowej. U 20% pacjentów z ILD pojawia się także tętnicze nadciśnienie płucne [45, 62, 63]. Wszystko to powoduje znaczne trudności z rozpoznaniem SSc na wczesnym etapie. W analizie uwzględniającej wiedzę 40 ekspertów w dziedzinie SSc-ILD oszacowano, że średni czas od wystąpienia objawów ILD do ostatecznego postawienia diagnozy SSc-ILD wynosi 2,1 roku [12].

Zróznicowany jest również kliniczny postęp choroby – od łagodnego i stabilnego – do postępującego i agresywnego, który prowadzi zwykle do niewydolności oddechowej, a w dalszej konsekwencji do zgonu pacjenta [44]. Zgodnie z europejskimi danymi dla 826 pacjentów (baza EUSTAR) dotyczącymi postępu włóknienia płuc, opierającymi się na rocznej obserwacji zmian w PFT (FVC i DLCO) 49% pacjentów z SSc-ILD ma stabilną chorobę, natomiast u około 27% występuje choroba o charakterze progresywnym (tzw. fenotypie postępującym) (Wykres 3) [64]. Z kolei wyniki analizy obejmującej dane tej samej grupy pacjentów, ale przeprowadzonej po 5 latach obserwacji (dane dostępne dla 535 chorych) wskazywały, że stabilną postać SSc-ILD miało 39% pacjentów, natomiast choroba o charakterze postępującym występowała u 37% chorych (Wykres 4) [65].

Na podstawie rodzaju i lokalizacji zmian w płucach chorych na twardzinę układową można określić typ histopatologiczny śródmiąższowej choroby płuc:

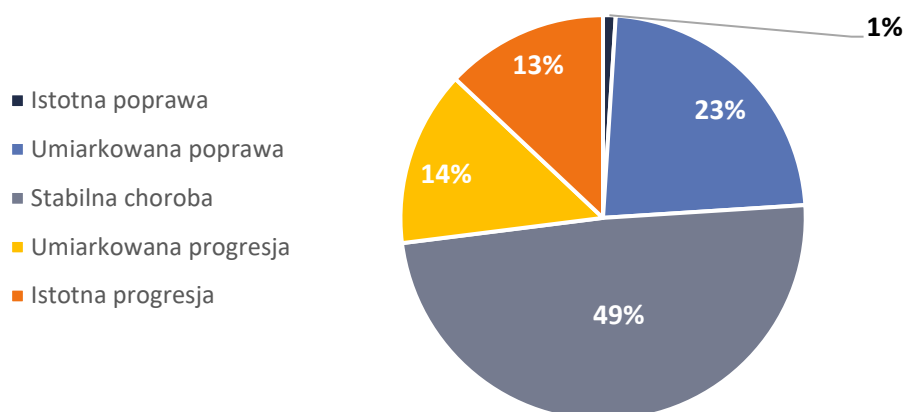
- niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (NSIP, ang. *nonspecific interstitial pneumonia*) – występujące u 78% pacjentów, dzielone na podtyp komórkowy (24% przypadków) oraz włókniejący (76% przypadków),
- zwykle śródmiąższowe zapalenie płuc (UIP, ang. *usual interstitial pneumonia*) – występujące u 8% pacjentów,
- sarkoidoza, organizujące się zapalenie płuc (OP, ang. *organising pneumonia*) lub krwawienie pęcherzykowe – występujące sporadycznie [58].

Typ histopatologiczny nie ma wpływu na rokowanie pacjentów [58].

**Tabela 7.**  
**Definicje przebiegu klinicznego włóknienia płuc u pacjentów z SSc-ILD uwzględnionych w analizie bazy EUSTAR [64]**

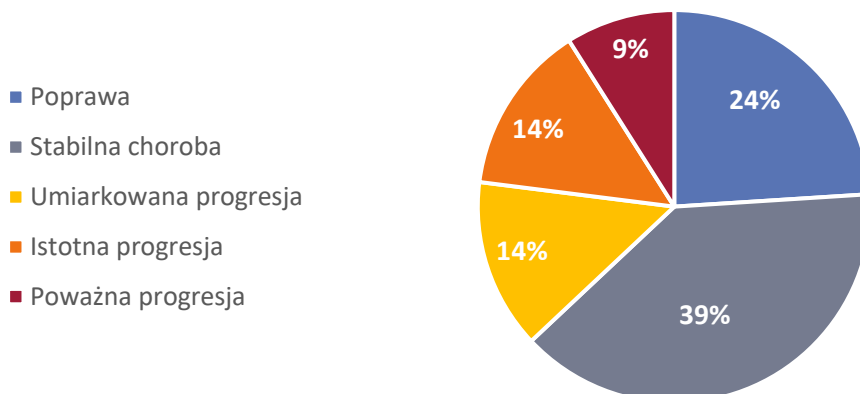
Zmiana w procesie włóknienia	Definicja zmiany
<b>Istotna poprawa</b>	Poprawa FVC o >10% lub 5–10% poprawy w FVC i $\geq$ 15% poprawa w DLCO
<b>Umiarkowana poprawa</b>	10% poprawy w FVC bez 15% poprawy w DLCO
<b>Choroba stabilna</b>	Zmiana w FVC wynosząca <5% (zarówno w kierunku poprawy jak i w kierunku pogorszenia)
<b>Umiarkowana progresja</b>	10% pogorszenia w FVC bez 15% pogorszenia w DLCO
<b>Istotna progresja</b>	Pogorszenie FVC o >10% lub 5–10% pogorszenia w FVC i $\geq$ 15% pogorszenia w DLCO

**Wykres 3.**  
**Charakterystyka zmian w procesie włóknienia płuc na podstawie zmian w FVC i DLCO u pacjentów z SSc-ILD (roczna obserwacja pacjentów) [64]**



N = 826

**Wykres 4.**  
**Charakterystyka zmian w procesie włóknienia płuc na podstawie zmian w FVC u pacjentów z SSc-ILD (5-letnia obserwacja pacjentów) [65]**



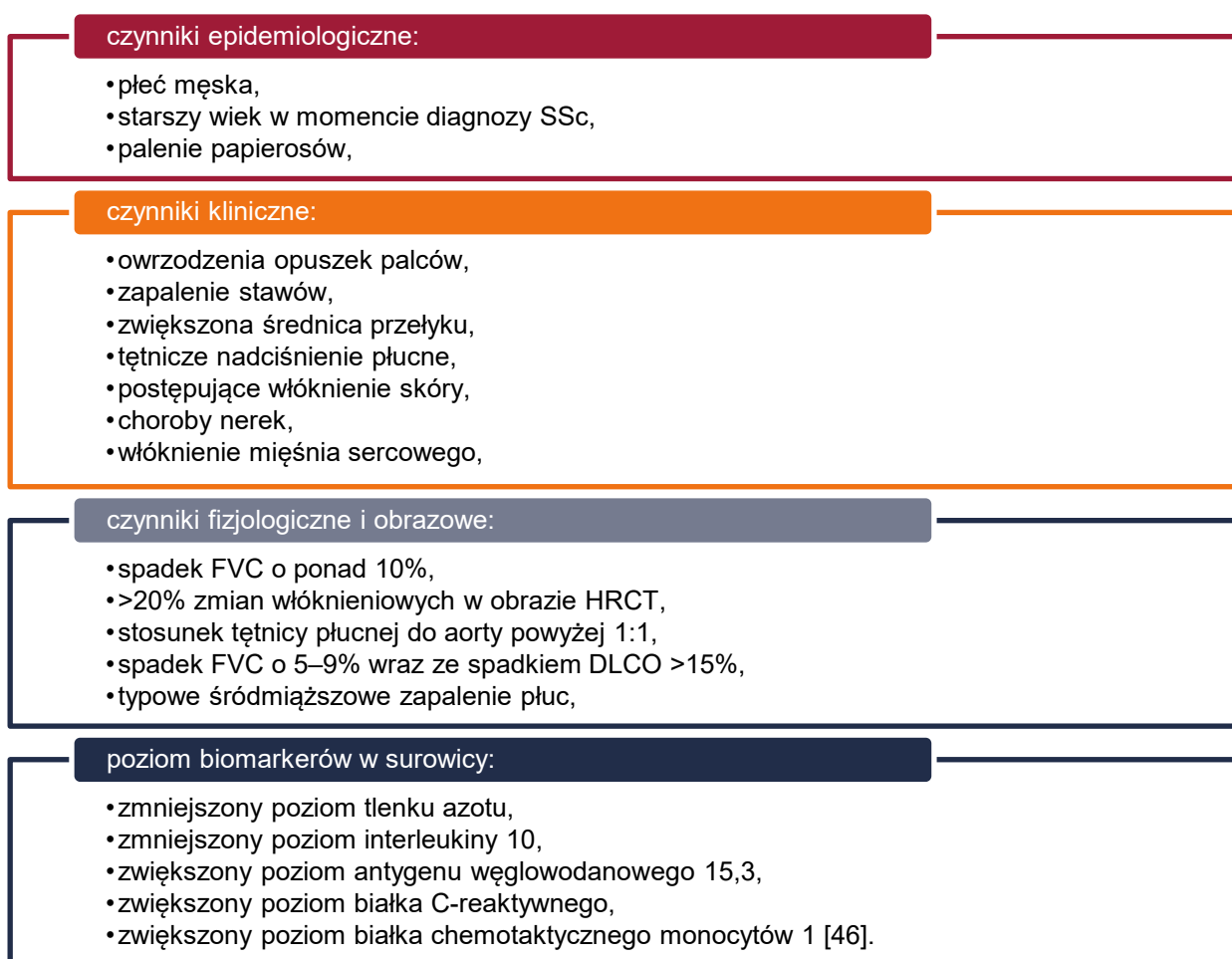
N = 535

## 2.7. Rokowanie i obciążenie chorobą

Różnice w przebiegu uogólnionej SSc i ograniczonej SSc wpływają na zróżnicowane rokowanie tych dwóch podtypów choroby. Powolny przebieg i ograniczone zajęcie narządów wewnętrznych wpływa na dobre rokowanie pacjentów z ograniczoną SSc. Odsetek pacjentów z 10-letnim przeżyciem w ograniczonej SSc wynosi nawet ponad 90%. Z kolei w szybciej postępującej i obejmującej wiele narządów uogólnionej postaci SSc 10-letnie przeżycie pacjentów waha się między 65% a 82% [2].

Najgorzej rokującym czynnikiem w SSc jest objęcie włóknieniem obszaru płuc. Do rozwoju SSc-ILD dochodzi szybko, bo zazwyczaj w ciągu 3 lub 4 lat od postawienia diagnozy SSc. Jak wspomniano już powyżej, proces włóknienia płuc występuje u ponad połowy pacjentów z uogólnioną SSc (53% przypadków) i u około 35% pacjentów z ograniczoną SSc [14]. Zmiany włóknieniowe postępują relatywnie szybko. U 30% pacjentów z SSc-ILD już w ciągu 12-miesięcy od rozpoznania dochodzi do progresji włóknienia, a 67% pacjentów doświadcza progresji choroby w ciągu 5 lat [63, 66]. Niekorzystne czynniki rokownicze progresji SSc-ILD opisano poniżej (Rysunek 7) [46].

**Rysunek 7.**  
**Niekorzystne czynniki rokownicze progresji SSc-ILD [46]**



Czynnikiem rokowniczym świadczącym o postępującej SSc-ILD jest również obecność przeciwciała przeciwko topoizomerazie I (ATA, Topo I, Scl-70) [43].

SSc-ILD jest przewlekłą chorobą, która wpływa na jakość życia pacjenta. Z jednej strony dotyka obszaru skóry, co powoduje stygmatyzację i problemy związane z obserwowanymi przez innych zmianami na ciele. Z drugiej strony towarzyszące zmiany płucne przyczyniają się do występowania uciążliwych objawów, wśród których najbardziej odczuwalna jest duszność. Badanie obserwacyjne przeprowadzone w populacji 194 pacjentów z SSc wykazało, że duszność jest istotnym, niezależnym czynnikiem obniżonej sprawności fizycznej i psychicznej, a także obniżonej jakości życia ocenianymi Kwestionariuszem Oceny Zdrowia (HAQ; ang. *Health Assessment Questionnaire*), skróconym kwestionariuszem oceny jakości życia (SF-36; ang. *Short-Form Health Survey*) oraz skalą oceny niepełnosprawności Światowej Organizacji Zdrowia (WHODAS 2.0; ang. *World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0*) [67]. Duszność została uznana za główną przyczynę niepełnosprawności i obniżonej jakości życia także na podstawie prospektywnego badania DeSSciper obejmującego 944 pacjentów z SSc, z których 59,8% miało włóknienie płuc w obrazie HRCT. Na podstawie kwestionariusza oceny stanu twardziny skóry (SHAQ; ang. *scleroderma health assessment questionnaire*), duszność została uznana za najsilniejszy czynnik poziomu niepełnosprawności funkcjonalnej (współczynnik regresji  $\beta$  wyniósł 0,62) [68].

SSc-ILD wpływa nie tylko na jakość życia pacjentów, ale również na jakość życia ich opiekunów i rodzin. Jak wynika z badania BUILDup, którego celem była ocena społecznego i ekonomicznego obciążenia chorobą SSc-ILD w 8 krajach europejskich, spośród 805 chorych z SSc-ILD 2% pacjentów wymagało wsparcia opłacanego opiekuna (np. pielęgniarki), a 38% chorych wymagało pomocy opiekuna będącego członkiem rodziny. Opiekunowie będący członkiem rodziny chorych mieli obniżoną jakość życia w obszarze: pogorszenia snu i zdrowia, wpływu emocjonalnego, wpływu społecznego, codziennego funkcjonowania oraz wpływu finansowego [69].

Badanie Volkman 2019, którego celem było zidentyfikowanie zmiennych związanych z długoterminową śmiertelnością u pacjentów z SSc-ILD wykazało, że spadek FVC i DLCO w ciągu 2 lat jest bardziej znaczącym predyktorem zgonu niż wyjściowe wartości FVC i DLCO. Wyniki te sugerują, że krótkoterminowe wyniki czynnościowe płuc SSc-ILD mogą mieć istotny wpływ na wyniki odległe [70].

U chorych z SSc-ILD występuje wysokie ryzyko zgonu w porównaniu z pozostałymi rodzajami SSc. W wieloośrodkowym obserwacyjnym badaniu obejmującym ponad 5 tysięcy pacjentów z SSc wykazano, że komplikacje płucne były powodem 35% zgonów związanych z chorobą, w tym SSc-ILD było powodem 19% wszystkich raportowanych zgonów [2, 34]. Pozostałymi przyczynami zgonów były powikłania sercowe związane z SSc (14%), niewydolność nerek związana z SSc (4%). Reszta raportowanych zgonów była niezwiązana z SSc: zakażenia (13%), nowotwory złośliwe (13%), powikłania sercowo-naczyniowe (12%). Ze względu na rzadki charakter choroby, dane dotyczące SSc-ILD są bardzo ograniczone. Lepiej rokują pacjenci z łagodną chorobą ustaloną na podstawie obrazu HRCT i FVC [58]. Retrospektywna analiza (Ryerson 2015) przeprowadzona z udziałem 156 pacjentów, z SSc-ILD ( $n = 156$ ), których średnia wieku wynosiła 55 lat, wykazała, że mediana przeżycia od chwili rozpoznania SSc-ILD wynosi 15 lat [71].



Poza obciążeniem klinicznym i społecznym SSc, w tym SSc-ILD wpływa również na pogorszenie sytuacji ekonomicznej. Bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej stanowią w skali światowej od 27% do 39% całkowitego kosztu leczenia SSc. Elementami generującymi największe koszty bezpośrednio w SSc są hospitalizacje, leki oraz wizyty ambulatoryjne. W samej Europie roczne koszty medyczne leczenia jednego pacjenta z SSc wynoszą od 3544 EUR do 8452 EUR. Koszty pośrednie to od 35% do 75% całkowitych kosztów jakie generuje SSc. Główną składową kosztów pośrednich w SSc jest wcześniejsze przechodzenie pacjentów na emeryturę [72].

Poniżej przedstawiono dane dotyczące kosztów generowanych w przypadku występowania SSc w oparciu o dane z amerykańskiej komercyjnej bazy uwzględniającej 479 dorosłych pacjentów z SSc-ILD. Dane uzyskane od chorych z SSc-ILD porównywano z kontrolą obejmującą 2395 pacjentów bez SSc i bez choroby włóknieniowej płuc. Przeprowadzone porównania wykazały, że bezpośrednie koszty medyczne i koszty pośrednie były znacznie wyższe w przypadkach SSc-ILD w porównaniu z grupami kontrolnymi ( $p < 0,0001$ ). Wzrost kosztów leczenia w SSc-ILD był w dużej mierze spowodowany kosztami medycznymi (wizytami szpitalnymi i ambulatoryjnymi), natomiast znacząco zwiększone koszty pośrednie SSc-ILD związane były z niepełnosprawnością pacjentów (Tabela 8) [73].

**Tabela 8.**  
**Koszty związane z leczeniem SSc-ILD (porównanie z kontrolą) [73]**

Rodzaj kosztów	Koszty bez dostosowania [USD]		Różnica kosztów	Koszty z dostosowaniem [USD]		Koszty bez dostosowania	Wartość p
	Pacjenci z SSc-ILD	Pacjenci bez SSc i bez ILD		Pacjenci z SSc-ILD	Pacjenci bez SSc i bez ILD		
<b>Średnie koszty bezpośrednie (12-miesięczny okres obserwacji)</b>							
<b>Koszty medyczne</b>	27 094	3437	23 657	25 977	2670	23 307	<0,0001
<b>Koszty leków</b>	10 411	1560	8851	8929	1455	7475	<0,0001
<b>Całkowite koszty bezpośrednie</b>	37 505	4997	32 507	33 195	4562	28 632	<0,0001
<b>Średnie koszty pośrednie (6-miesięczny okres obserwacji)</b>							
<b>Niepełnosprawność</b>	4497	278	4219	3886	290	3596	<0,0001
<b>Absencja zawodowa</b>	2266	638	1627	2232	630	1602	<0,0001
<b>Całkowite koszty pośrednie</b>	6763	917	5846	5640	906	4735	<0,0001

## 2.8. Leczenie

### 2.8.1. Metody leczenia

Głównym celem leczenia SSc, w tym także SSc-ILD jest zapobieganie progresji choroby. SSc jest chorobą układową, stąd jej leczenie opiera się na stosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby oraz na lekach ukierunkowanych na narządy objęte chorobą [2, 53]. Ogólnie metody leczenia SSc można podzielić na:

- metody farmakologiczne,
- metody nefarmakologiczne.

Podjęcie decyzji o rozpoczęciu leczenia w SSc-ILD uzależnione jest od zaawansowania choroby. Istotne jest jak najwcześniejsze wdrożenie leczenia u wszystkich pacjentów z progresującą bądź zaawansowaną chorobą. W leczeniu SSc-ILD stosowane są przede wszystkim leki immunosupresyjne, pojawiają się również nowe opcje terapeutyczne, w tym zarejestrowany w tym wskazaniu lek przeciwfibrotyczny – nintedanib. U określonej grupy pacjentów możliwe jest także zastosowanie opcji nefarmakologicznych jak autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek szpiku (autoHSCT; ang. *autologous hematopoietic stem cell transplant*) oraz przeszczep płuc [2].

W zależności od narządu jaki obejmuje SSc stosowane są różne opcje leczenia (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
**Metody leczenia SSc w zależności od narządów objętych chorobą [3, 74]**

Obszar zajęty przez SSc	Leczenie
<b>Skóra</b>	Leczenie immunosupresyjne: metotreksat, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu, glikokortykosteroidy, azatiopryna, rytuksymab
<b>Nerki</b>	Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE; ang. <i>angiotensin converting enzyme</i> )
<b>Układ pokarmowy</b>	Farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory pompy protonowej</li> <li>• leki prokinetyczne</li> <li>• doustna antybiotykoterapia</li> </ul> Niefarmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• autologiczny przeszczep komórek macierzystych (autoHSCT)</li> </ul>
<b>Układ sercowo-naczyniowy</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne, nifedepina, prednizon, cytoksan
<b>Układ mięśniowy</b>	Leczenie immunosupresyjne: metotreksat, glikokortykosteroidy, hydroksychlorochina
<b>Płuca (włóknienie płuc)</b>	Farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie immunosupresyjne: mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, rytuksymab, glikokortykosteroidy, azatiopryna</li> <li>• <b>leczenie przeciwfibrotyczne: nintedanib</b></li> </ul> Niefarmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• autologiczny przeszczep komórek macierzystych (autoHSCT),</li> <li>• przeszczep płuc</li> </ul>

Wśród stosowanych leków immunosupresyjnych, których zadaniem jest spowalnianie odpowiedzi immunologicznej organizmu w przebiegu SSc-ILD najczęściej stosuje się:

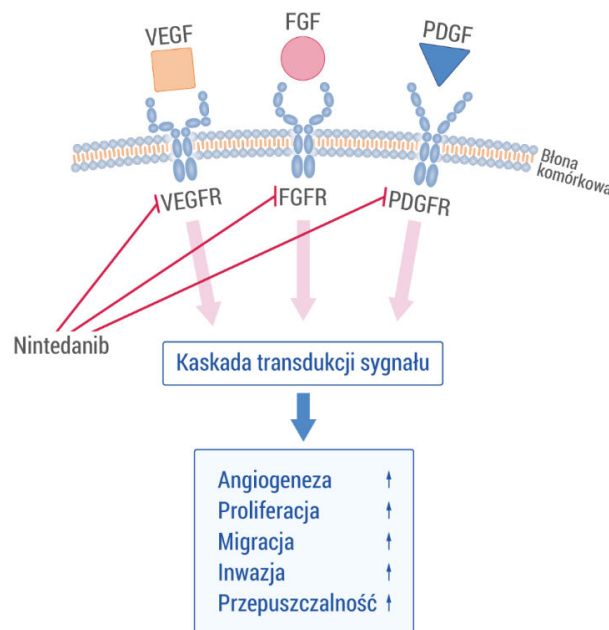
- mykofenolan mofetylu (MMF), cyklofosfamid (CYKLO) [2, 3],
- innymi wymienianymi alternatywnie opcjami leczenia immunosupresyjnego SSc-ILD są:
  - azatiopryna (AZA),
  - glikokortykosteroidy (GSK; np. prednizon)
  - rytuksymab (RTX) [2, 3].

Dodać trzeba, że ww. terapie nie są zarejestrowane do stosowania w przebiegu SSc lub SSc-ILD.

Odpowiednio we wrześniu 2019 roku i w kwietniu 2020 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) i Europejska Agencja Leków (EMA; ang. *European Medicines Agency*) zarejestrowały **nintedanib jako pierwszy i jedyny lek spowalniający tempo pogarszania się czynności płuc u dorosłych pacjentów z SSc-ILD** [75, 76].

Nintedanib (produkt leczniczy Ofev®) jest doustnym inhibitorem kinazy białkowej, który hamuje działanie trzech receptorów czynników wzrostu (VEGFR, PDGFR i FGFR), zaangażowanych w włóknieniowy mechanizm SSc-ILD. Leczenie nintedanibem jest więc ściśle ukierunkowane na przeciwdziałanie procesom włóknienia płuc, podczas gdy pozostałe leki są ukierunkowane na hamowanie odpowiedzi immunologicznej organizmu. Wysoka skuteczność nintedanibu została udokumentowana w różnych jednostkach chorobowych przebiegających ze włóknieniem płuc. Poza SSc-ILD są to idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, ang. *Idiopathic pulmonary fibrosis*) i postępujący fenotyp włóknienia (PF-ILD; ang. *progressive fibrosing interstitial disease*), w których lek uzyskał rejestrację, a w przypadku IPF także i refundację w Polsce (Rysunek 8) [2–4].

**Rysunek 8.**  
Działanie nintedanibu; opracowanie na podstawie Awasthi 2015 [77]



Wśród nefarmakologicznych metod leczenia SSc-ILD wymienia się:

- autoHSCT,
- przeszczep płuc [2].

AutoHSCT jest opcją stosowaną w przypadku pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie immunosupresyjne. Ze względu na wysokie ryzyko powikłań, procedura ta jest dedykowana osobom z SSc-ILD, u których występuje wysokie ryzyko zgonu spowodowane agresywnym przebiegiem choroby [3, 74].

Przeszczep płuc jest uważany za ostateczną procedurę, która może być zastosowana u pacjentów z bardzo zaawansowanym postępowaniem choroby. Procedura ta jest bardzo rzadko przeprowadzana wśród pacjentów z SSc-ILD, a same dowody na jej skuteczność ograniczają się do kilku jednoośrodkowych analiz retrospektywnych [78].

### 2.8.2. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Terapie stosowane w SSc-ILD oceniane są pod względem skuteczności, bezpieczeństwa, a także wpływu na jakość życia pacjenta.

Do ocenianych w badaniach punktów końcowych związanych ze skutecznością terapii SSc-ILD należą:

- pomiar FVC (natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*)), który obrazuje tempo pogorszenia czynności płuc – ocena z zastosowaniem spirometru; spadek FVC może być wyrażony jako:
  - wartość bezwzględna (średnioroczny spadek FVC wyrażony w ml/rok lub bezwzględny spadek FVC względem wartości wyjściowych wyrażony w ml) lub
  - procent wartości należnej FVC (%FVC), czyli stosunek zaobserwowanego FVC do wartości przewidywanej FVC znormalizowanej w oparciu o dane antropometryczne (takie jak wiek, płeć, rasa, masa ciała, wzrost) [50–52],
- DLCO (zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*)) z dostosowaniem do poziomu hemoglobiny i karboksyhemoglobiny oznaczonych we wcześniejszym badaniu morfologicznym – badanie dokonywane po badaniu FVC z zastosowaniem urządzenia przypominającego spirometr,
- owrzodzenie paliczków (ang. *net digital ulcer burden*) definiowane jako liczba palców z owrzodzeniami pochodzenia naczyniowego umiejscowionymi dystalnie od bliższych stawów międzypaliczkowych – suma nowych owrzodzeń oraz tych, które zostały zweryfikowane podczas jakiegokolwiek wcześniejszej oceny podczas badania,
- nasilenie zmian skórnych ocenianych za pomocą zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS; ang. *modified Rodnan Skin Score*; absolutna zmiana względem wartości wyjściowych). Ocena zmian skórnych polega na badaniu palpacyjnym skóry w obrębie 17 obszarów anatomicznych i oceny każdego z obszarów w skali od 0 do 3 punktów (0 – normalna skóra, 1 - niewielka grubość skóry,

2 – umiarkowana grubość skóry, 3 – znaczna grubość skóry (uniemożliwiająca uszczypnięcie fałdu skóry), a następnie zsumowaniu wszystkich wyników z poszczególnych obszarów [43],

- ocenę występowania progresji choroby definiowaną jako spełnienie jednego z poniższych warunków:
  - bezwzględny >10-procentowy spadek należnej wartości FVC względem wartości wyjściowych,
  - względną zmianę w mRSS o >25% i bezwzględną zmianę w mRSS o >5 punktów względem wartości wyjściowych,
  - zgon [79],
- wskaźnik łączonej odpowiedzi w twardzinie układowej (CRISS; ang. *Combined Response Index in Systemic Sclerosis*) określany na podstawie łącznej oceny:
  - mRSS,
  - odsetka wartości należnej FVC,
  - jakości życia HAQ-DI
  - w skali VAS (opisy poniżej)
  - braku lub obecności znacznego pogorszeniaILD lub twardzinowego przełomu nerkowego lub niewydolności lewokomorowej serca lub tętniczego nadciśnienia płucnego [79].

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii SSc-ILD ocenia się:

- zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*; AE)
- ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*; SAE),
- pomiary laboratoryjne [79].

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych stosowane są powszechne kryteria CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) w wersji 4.0. Kryteria pozwalają odpowiednio sklasyfikować zdarzenia niepożądane według prawidłowych, ujednoliconych dla nich nazw [80].

W ramach oceny jakości życia pacjenta z SSc-ILD stosowanymi narzędziami są:

- kwestionariusz Szpitala św. Jerzego (SGRQ; ang. *Saint George's Respiratory Questionnaire*),
- kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych – ocena duszności (FACIT-dyspnoea; ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*),
- kwestionariusza oceny stanu twardziny skóry (SHAQ; ang. *Scleroderma Health Assessment Questionnaire*),
- kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol-5D-5L,
- ocena jakości życia pacjenta w analogowej wizualnej skali (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*) [79].

## Kwestionariusz Szpitala św. Jerzego (SGRQ)

Kwestionariusz SGRQ mierzy stan zdrowia u pacjentów z przewlekłymi ograniczeniami przepływu powietrza. Pierwotnie został stworzony do oceny wpływu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) na funkcjonowanie pacjentów. Przeznaczony jest do samodzielnego wypełnienia przez chorego. Składa się z 50 pytań oceniających 3 obszary (podskale) tj.:

- dolegliwości (odksztuszenie wydzieliny, częstość występowania napadów kaszlu, występowanie oraz czas trwania świszczącego oddechu oraz napadów duszności itp.),
- aktywność fizyczną (w szczególności jej ograniczenia wynikające z obecności choroby),
- codzienne funkcjonowanie pacjenta (aktywność społeczna i zawodowa, objawy uboczne, zapotrzebowanie na leki) [81, 82].

Poszczególnym odpowiedziom na pytania dotyczące ww. podskal przypisana jest otrzymana doświadczalnie liczba punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku oceny jakości życia. Wynik globalny (T – *total*) otrzymany za pomocą SGRQ oraz wyniki dla poszczególnych podskal mogą znajdować się między 0 a 100 punktów, przy czym zero odpowiada najwyższej, a 100 najniższej jakości życia. Przy interpretacji średniej zmiany wyniku w skali SGRQ wyniki ujemne oznaczają poprawę jakości życia, a dodatnie pogorszenie jakości życia. Na podstawie dowodów empirycznych za minimalną różnicę istotną klinicznie uznaje się zmianę wyniku globalnego wynoszącą  $\geq 4$  punkty [83]. Pacjenci odpowiadający na terapię są definiowani w SGRQ zazwyczaj za pomocą przydziału określonej liczby punktów (np. jako osoby, u których występuje zmiana wyniku o co najmniej 4 punkty) [84, 85]. W Polsce kwestionariusz SGRQ został poddany walidacji w grupie chorych na astmę oskrzelową. Walidacja potwierdziła jego wysoką skuteczność w ocenie jakości życia [82].

## Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych – ocena duszności (FACIT-Dyspnea)

Kwestionariusz pierwotnie opracowany z udziałem pacjentów z POChP ocenia duszność i jej wpływ na 10 różnych czynności życia codziennego (odpowiedzi: „w ogóle”, „trochę”, „nieco”, „dość”, „bardzo”). Bezwzględny wynik waha się między 0 a 30 punktami, a wynik skalarny między 27,7 i 75,9 punktami (wyższy oznacza bardziej nasiloną duszność) [79].

## Kwestionariusz oceny stanu twardziny skóry (SHAQ)

Kwestionariusz SHAQ składa się z 2 części:

- kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ, ang. *health assessment questionnaire*) oraz
- 6 dodatkowych wizualnych skal analogowych (VAS) związanych z oceną twardziny układowej [79].

Kwestionariusz oceny zdrowia (HAQ) to kwestionariusz często używany w ocenie schorzeń reumatologicznych. Składa się z 20 pytań pogrupowanych w 8 kategorii (ubieranie i pielęgnacja, higiena, wstawanie, sięganie, jedzenie, chwytanie, chodzenie i zwykłe codzienne czynności).. W każdej kategorii pacjenci oceniają stopień trudności, jakie napotykają w wykonywaniu określonych czynności (skala odpowiedzi od 0 do 3, gdzie 0 oznacza brak trudności, a 3 - największą trudność wykonania czynności).

Na podstawie sumy wyników z poszczególnych kategorii obliczany jest globalny wynik określany jako wskaźnik niepełnosprawności kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ-DI, ang. *health assessment questionnaire disability index*) [79].

Sześć dodatkowych wizualnych skal analogowych (VAS) jest związanych bezpośrednio z oceną objawów dotyczących twardziny układowej, tj. bólu, ogólnej oceny pacjenta w zakresie ograniczenia, zajęcia naczyń, owrzodzenia na opuszkach palców, zajęcia płuc oraz zajęcia przewodu pokarmowego [79].

### **Kwestionariusz oceny jakości życia EuroQoL-5D-5L**

Kwestionariusz składa się z 2 stron. Pierwsza strona to system opisowy złożony z 5 pytań do oceny dzisiejszego stanu zdrowia pacjenta. Każde pytanie dotyczy jednego wymiaru zdrowia (np. mobilność, samoopieka) i ma pięć opcji odpowiedzi. Druga strona zawiera samoocenę aktualnego stanu zdrowia na pionowej stopniowanej (od 0 do 100) wizualnej skali analogowej [79].

### **Ocena jakości życia w analogowej wizualnej skali VAS**

Skala VAS składa się z poziomej skali o długości około 10 cm (100 mm), zakotwiczonej za pomocą deskryptorów słownych. Respondent na skali oznacza poziom natężenia danej cechy (objawu, dolegliwości, bólu, ograniczenia) [79].

### **2.8.3. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta**

W analizach oceniających skuteczność terapii w chorobach śródmiąższowych płuc uznanym pierwszorzędowym punktem końcowym jest FVC. FDA uznaje FVC za tradycyjny zastępczy punkt końcowy (surogat) w tego typu schorzeniach pozwalający ocenić skuteczność zastosowanej terapii [75]. Nie odnaleziono jednoznacznego stanowiska EMA dotyczącego stosowania FVC jako zastępczego punktu końcowego w SSc-ILD, ale w opracowaniu europejskiej agencji dotyczącym zastępczych punktów końcowych stosowanych w ramach przyspieszonej ścieżki rejestracji leków wskazano, że roczny spadek %FVC był właściwie dobranym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu dotyczącym rejestracji nintedanibu w IPF [86].

Nie odnaleziono przeglądu systematycznego odnoszącego się do powiązania FVC z przeżyciem całkowitym (OS, ang. *overall survival*) lub jakością życia u pacjentów chorych na SSc-ILD. Zidentyfikowano natomiast 5 badań pierwotnych wskazujących na związek między zmianą wartości FVC, a przeżyciem pacjentów z SSc-ILD:

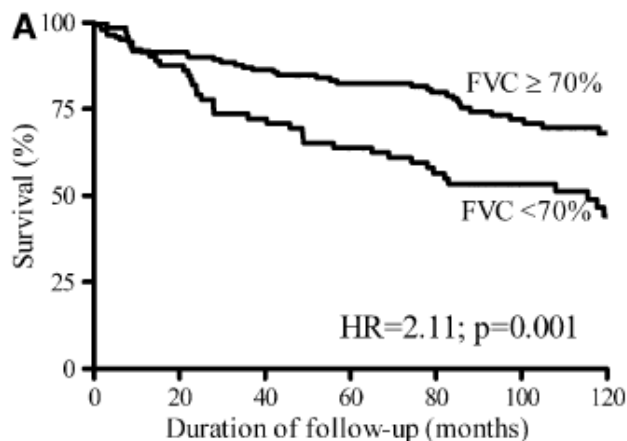
- Goh 2008 [55],
- Goh 2017 [87],
- Hax 2017 [88],
- Hoffmann-Vold 2019 [89],
- Sobański 2018 (poster konferencyjny) [90].

## Badania analizujące zależność między FVC i OS

Autorzy jednośrodkowej analizy retrospektywnej z udziałem 330 pacjentów z SSc-ILD (Goh 2008) wykazali, że wartość  $FVC < 70\%$  wartości należnej, świadcząca o rozległym włóknieniu płuc, jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zgonu pacjentów ( $HR = 2,11 [1,34; 3,32]$ ; Wykres 5) [55].

### Wykres 5.

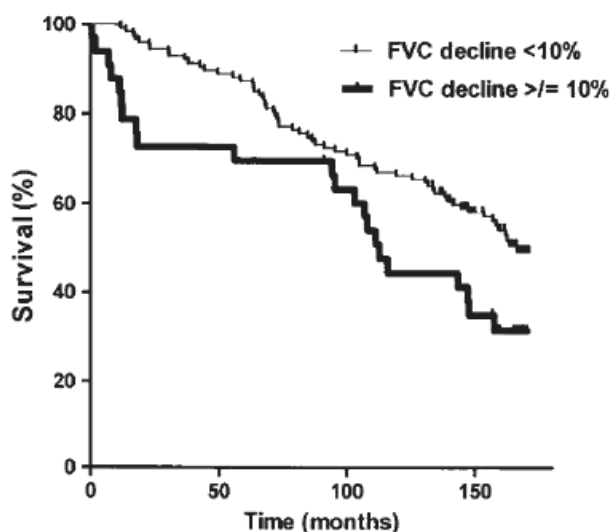
Przeżycie całkowite w zależności od wartości należnej FVC w badaniu Goh 2008 [55]



W analizie Goh 2017 oceniano wartość prognostyczną badań czynnościowych płuc względem przeżycia pacjentów z SSc-ILD. Badanie uwzględniało ocenę 1-rocznego ( $N = 162$ ) i 2-letniego ( $N = 150$ ) trendu zmian czynnościowych płuc w odniesieniu do 15-letniego okresu przeżycia pacjentów. Na podstawie uzyskanych wyników potwierdzono związek między FVC a śmiertelnością pacjentów. Wykazano, że śmiertelność pacjentów była skorelowana ze spadkiem  $FVC \geq 10\%$  ( $p = 0,01$ ), także spadkiem  $FVC \geq 15\%$  ( $p < 0,005$ ; Wykres 6, Wykres 7) [87].

### Wykres 6.

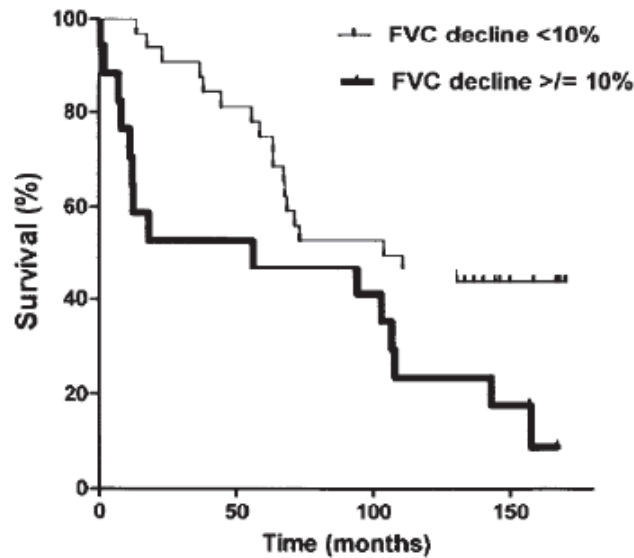
Przeżycie całkowite w zależności od spadku wartości FVC w badaniu Goh 2017 – wyniki dla całej analizowanej populacji [87]





Wykres 7.

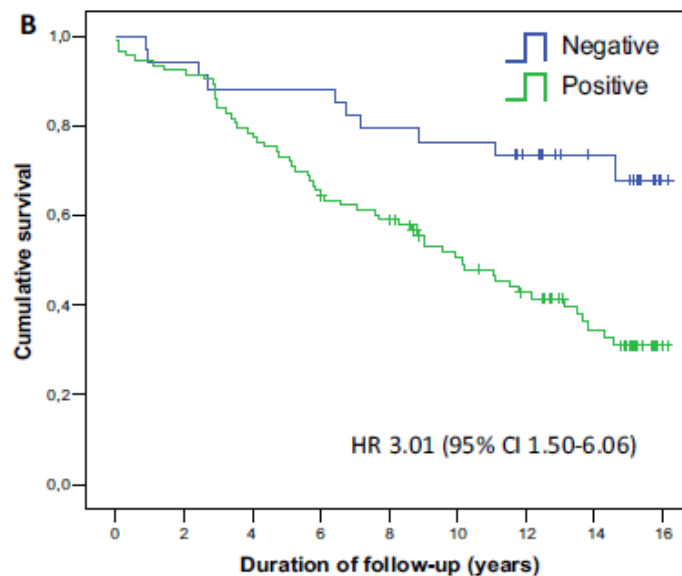
Przeżycie całkowite w zależności od spadku wartości FVC w badaniu Goh 2017 – wyniki dla populacji z rozległym włóknieniem płuc [87]



Badanie Hax 2017 stanowiło retrospektywną analizę pacjentów z SSc, spośród których 101 chorych miało rozpoznane SSc-ILD. Analiza zależności FVC od przeżycia całkowitego wykazała, że u pacjentów z FVC < 70% występuje znamienne statystycznie wyższe ryzyko zgonu w porównaniu z pacjentami z FVC > 80% wartości należnej (HR = 3,01 [1,50; 6,06]; Wykres 8) [88].

Wykres 8.

Przeżycie całkowite w zależności od FVC <70% i FVC >80% w badaniu Hax 2017 [88]



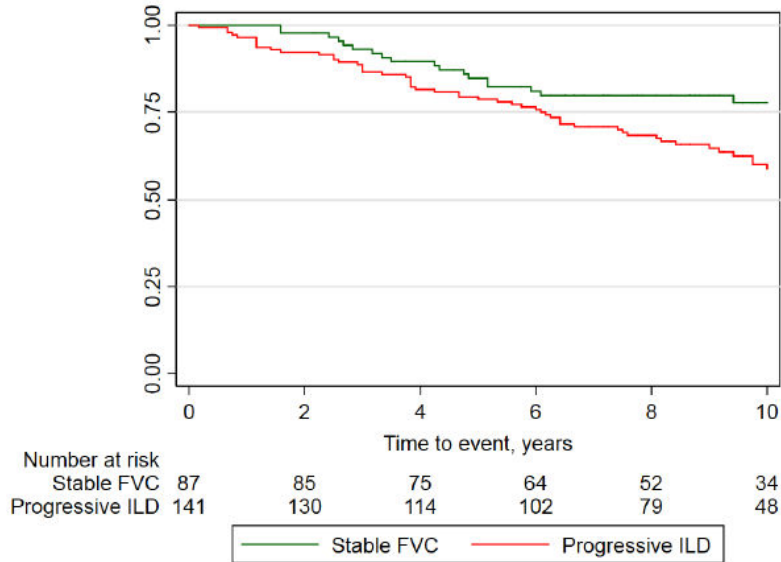
negative –ujemna zależność predykcyjna, positive – dodatnia zależność predykcyjna

Analiza zależności między FVC i przeżyciem pacjentów była także przedmiotem prospektywnego badania Hoffmann-Vold 2019, w którym przeanalizowano wyniki 324 pacjentów z SSc-ILD. Wykazano, że progresjaILD zdefiniowana jako spadek %FVC była związana z pogorszeniem przeżycia całkowitego

(Wykres 9), a także niższym prawdopodobieństwem przeżycia rocznego (96% vs 100%) 5-letniego (79% vs 85%) oraz 10-letniego (59% vs 78%;  $p$  (dla wszystkich porównań) = 0,018) w porównaniu z pacjentami ze stabilnym FVC [89].

#### Wykres 9.

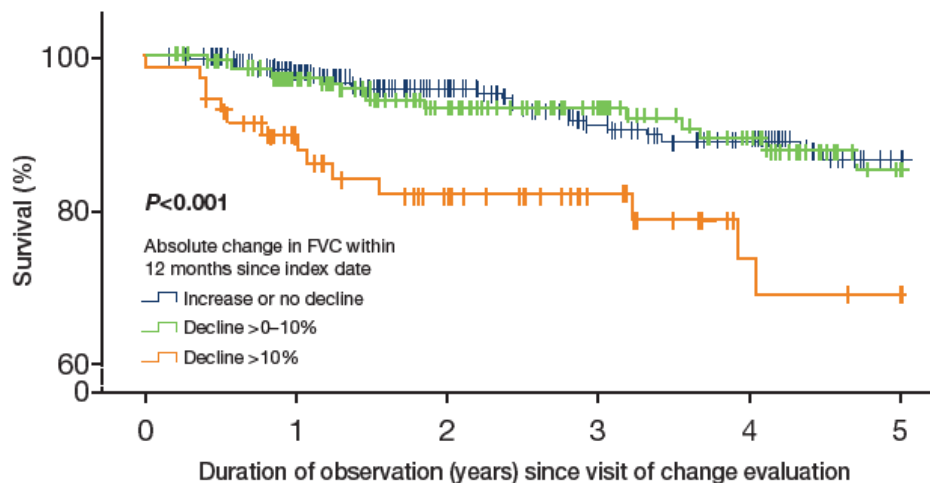
Przeżycie całkowite dla porównania grupy pacjentów ze stabilnymi wartościami FVC względem grupy z progresją ILD (definiowanej jako spadek %FVC) w badaniu Hoffmann-Vold 2019 [89]



W badaniu obserwacyjnym Sobański 2018, obejmującym 857 pacjentów z SSc-ILD uwzględnionych w europejskiej bazie EUSTAR, wykazano, że następujący w ciągu 1 roku spadek FVC jest czynnikiem prognostycznym śmiertelności pacjentów. Opierając się na analizach Kaplana-Meiera wykazano, że pacjenci z SSc-ILD, u których w okresie 12 miesięcy wystąpił spadek FVC o > 10% wartości należnej cechowali się gorszym przeżyciem w porównaniu do grupy kontrolnej tj. ze spadkiem FVC < 10% ( $p < 0,001$ , Wykres 10) [90].

#### Wykres 10.

Przeżycie całkowite w zależności od zmian FVC w badaniu Sobański 2018 [90]



Powyżej przedstawione wyniki badań przeprowadzonych na populacji pacjentów SSc-ILD, jak również opracowania FDA i EMA, pozwalają wysnuć wniosek, że zmiany w FVC występujące u pacjentów z SSc-ILD przekładają się na przeżycie całkowite pacjentów. Spadek FVC wyrażony jako procent wartości należnej (spadek %FVC) przyczynia się do zwiększonej śmiertelności pacjentów.

**Tabela 10.**  
**Podsumowanie wyników (wniosków) ze zidentyfikowanych badań dotyczących analizy zależności FVC i OS**

Badanie	Populacja	N	Główne wnioski
<b>Goh 2008 [55]</b>	Pacjenci z SSc-ILD	330	FVC < 70% wartości należnej jest czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zgonu pacjentów (HR = 2,11 [1,34; 3,32])
<b>Goh 2017 [87]</b>	Pacjenci z SSc-ILD	162	Ryzyko zgonu rośnie wraz ze spadkiem FVC $\geq 10\%$ ( $p = 0,01$ ), a także spadkiem FVC $\geq 15\%$ ( $p < 0,005$ ).
<b>Hax 2017 [88]</b>	Pacjenci z SSc, w tym pacjenci z SSc-ILD	101 (SSc-ILD)	W przypadku wartości FVC < 70% występuje znamienne statystycznie wyższe ryzyko zgonu w porównaniu z wartościami FVC $\geq 70\%$ (HR = 3,01 [1,50; 6,06];
<b>Hoffmann-Vold 2019 [89]</b>	Pacjenci z SSc-ILD	324	Spadek %FVC stanowił czynnik ryzyka zwiększonej śmiertelności ( $p = 0,018$ )
<b>Sobański 2018 [90]</b>	Pacjenci z SSc-ILD	857	Wykazano skrócenie przeżycia pacjentów, u których w ciągu 12 miesięcy wystąpił spadek FVC o $>10\%$ w stosunku do wartości wyjściowej ( $p < 0,001$ )

### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad leczenia dorosłych pacjentów z SSc-ILD zidentyfikowano i włączono do analizy 8 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej (Tabela 11) dotyczące leczenia różnych manifestacji SSc, w tym:

- zmian skórnych,
- zmian w układzie pokarmowym,
- zmian w nerkach,
- zmian w płucach,
- zmian w układzie sercowo-naczyniowym,
- zmian w układzie mięśniowo-szkieletowym.

W leczeniu powyższych manifestacji stosowane są różne leki, najczęściej leki immunosupresyjne. Co warto zaznaczyć te same leki mogą być stosowane w terapii różnych manifestacji. W niniejszym rozdziale zwrócono uwagę i opisano zalecenia postępowania terapeutycznego ukierunkowanego na leczenie włóknienia w obrębie płuc.

**Tabela 11.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w SSc-ILD

Towarzystwo/organizacja	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD)	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w SSc	2017	[74]
Europejski Konsensus Ekspertów oparty na metodzie delfickiej	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w SSc-ILD	2020	[3]
European League Against Rheumatism (EULAR)	Aktualizacja wytycznych postępowania terapeutycznego w SSc	2017	[91]
European Dermatology Forum (EDF)	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w SSc	2017	[92]
The British Society for Rheumatology (BSR) i British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w SSc	2016	[93]
British Thoracic Society (BTS), Thoracic Society of Australia and New Zealand (TSANZ), the Irish (ITS) Thoracic Society	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ILD	2008	[94]
Scleroderma Algorithm Group (SAG)	Wytyczne dotyczące algorytmu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w SSc	2018	[95]
Brazilian Society of Rheumatology	Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w SSc	2013	[96]

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że podjęcie decyzji o rozpoczęciu leczenia SSc obejmującej zmiany w płucach (ILD) powinno opierać się na indywidualnej ocenie pacjenta pod kątem nasilenia zmian, czasu trwania i aktywności choroby [3, 74, 91–96]. Leczenie powinno być włączane u osób z ciężkim przebiegiem i progresją choroby. Część pacjentów (około 25%–30%) z mało aktywną chorobą nie wymaga leczenia, a jedynie obserwacji [3, 74, 92, 93].

Większość odnalezionych dokumentów opublikowano w latach 2008–2018, czyli przed datą rejestracji nintedanibu (NIN) [74, 91–96]. Jedyne opracowany w 2020 roku Europejski Konsensus Ekspertów z 2020 roku zawiera zalecenia dotyczące NIN w SSc-ILD [3].

Jak wskazują autorzy większości wytycznych lekami pierwszego rzutu w terapii leczenia SSc z występującymi zmianami obejmującymi płuca (ILD) **są leki immunosupresyjne**. Inne leki, w tym rytuksymab (RTX) lub metody nefarmakologiczne jak np. autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek szpiku (autoHSCT; ang *autologous hematopoietic stem cell transplant*) lub przeszczep płuc wskazywane są jako możliwości opcjonalne lub do zastosowania w kolejnych liniach leczenia [74, 91–96].

W wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych przed 2020 rokiem (PTD 2017, EULAR 2017, BSR i BHPR 2017, EDF 2017, SAG 2018, BTS/TSANTZ/ITS 2008, *Brazilian Society of Rheumatology* 2013) eksperci zalecają stosowanie w terapii SSc-ILD mykofenolanu mofetylu (MMF) i cyklofosfamidu (CYKLO) [74, 91–96]. W starszych wytycznych praktyki klinicznej (opublikowanych do 2017 roku) CYKLO był wskazywany jako lek pierwszego wyboru. Podejście to uległo zmianie, gdy w 2016 roku opublikowano badanie Tashkin 2016 (*Scleroderma-related interstitial lung disease*; SLS II) wskazujące na porównywalną skuteczność CYKLO i MMF. Wyniki przytoczonego badania, przy jednoczesnym niekorzystnym profilu bezpieczeństwa CYKLO, przyczyniły się do uznania przez ekspertów, iż to MMF powinien być preferowanym lekiem pierwszego wyboru w terapii SSc-ILD. Zalecenie to miało swoje odzwierciedlenie w później wydawanych wytycznych praktyki klinicznej [3, 74, 95].

W związku z powyższym w nowszych wytycznych (PTD 2017, SAG 2018) stosowanie CYKLO zaleca się jedynie w przypadku bardzo ciężkiego przebiegu SSc-ILD, które nie reaguje na leczenie MMF. U takich pacjentów dopuszcza się ponadto zastosowanie RTX, RTX + CYKLO, a także procedur nefarmakologicznych takich jak autoHSCT i przeszczep płuc [1, 7].

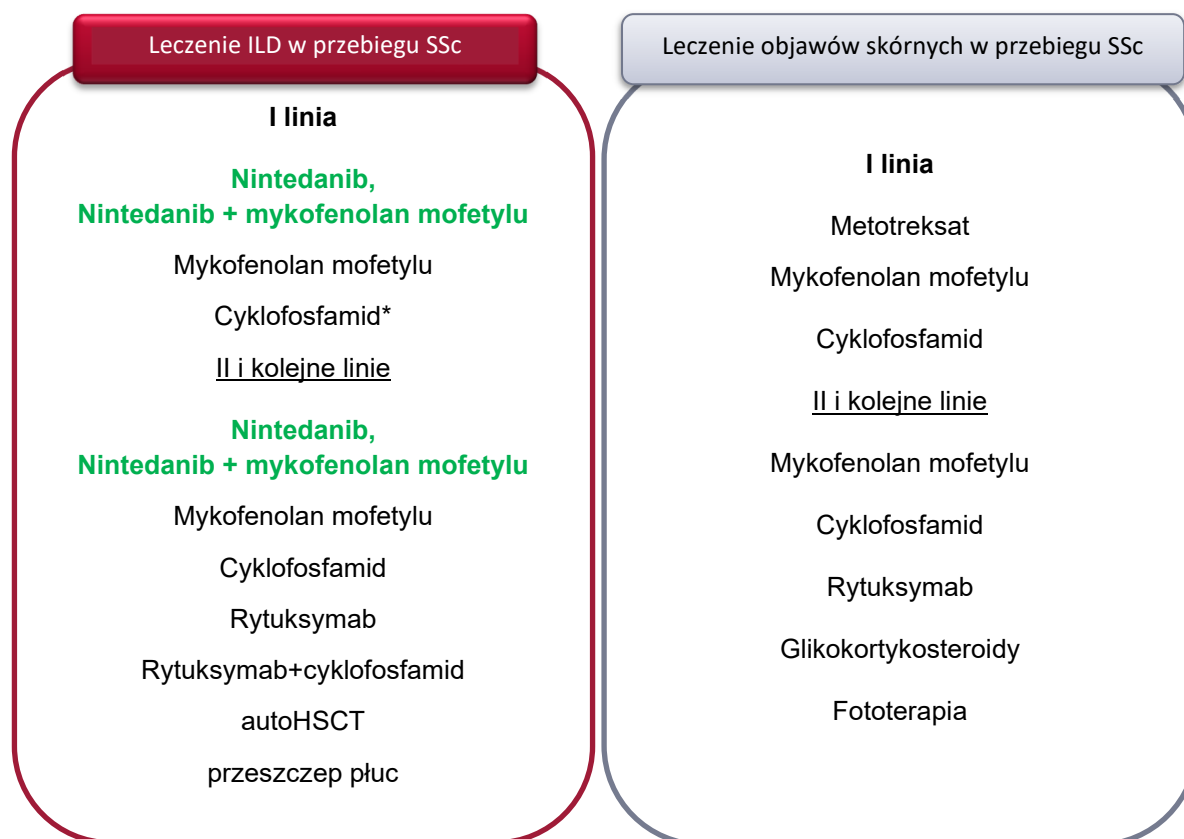
Nie ma zgody ekspertów odnośnie stosowania tocilizumabu w terapii SSc-ILD, co zostało przedstawione w Europejskim Konsensusie Ekspertów z 2020 roku [3]. Autorzy pozostałych odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej nie przedstawiają swojego stanowiska dotyczącego stosowania tocilizumabu w SSc-ILD. Tylko 2 towarzystwa (BSR/BHPR 2016 i SAG 2018) przedstawiają w swych wytycznych praktyki klinicznej możliwość wprowadzenia leczenia podtrzymującego po CYKLO w postaci azatiopryny (AZA) lub MMF [93, 95]. Opcją leczenia podtrzymującego jest także CYKLO (po wcześniejszym zastosowaniu MMF), ale na taką możliwość wskazują tylko eksperci z SAG 2018 [7].

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w terapii SSc-ILD tj. **Europejski Konsensus Ekspertów z 2020 roku** wskazuje, że u chorych z aktywną i wykazującą progresję SSc-ILD **opcją pierwszego wyboru powinien być nintedanib (NIN)** stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z MMF. Wskazywane wyżej MMF lub CYKLO powinny być lekami, które można zastosować w przypadku, gdy NIN lub NIN + MMF nie jest możliwy do zastosowania w I linii leczenia. NIN lub jego skojarzenie z MMF zalecany jest także w II linii leczenia w przypadku, gdy zastosowanie MMF lub CYKLO jest nieodpowiednie lub niewskazane [3].

W przypadku leczenia zmian skórnych towarzyszących SSc wszystkie wytyczne zalecają zastosowanie w I linii metotreksatu (MTX). W ramach leczenia zmian skórnych (niezależnie od linii leczenia) zalecane są także leki stosowane w SSc-ILD tj. MMF i CYKLO, które wpływają na supresję tego samego szlaku autoimmunologicznego. Inne opcje leczenia jak RTX, małe dawki GSK oraz fototerapia są zalecane od II linii często z doprecyzowaniem, że opcje te powinny stanowić alternatywę do MTX, MMF i CYKLO [74, 91–96].

Zestawienie opcji terapeutycznych zalecanych do stosowania u pacjentów z SSc-ILD przedstawia Rysunek 9, natomiast szczegółowe wytyczne dotyczące leczenia SSc-ILD oraz objawów skórnych w przebiegu SSc zaprezentowano poniżej (Tabela 12, Tabela 13). Z kolei w Tabeli 14 przedstawiono klasy zaleceń i poziomy wiarygodności stosowane przez: *The British Society for Rheumatology* (BSR) oraz *The British Health Professionals in Rheumatology* (BHPR).

**Rysunek 9.**  
LeczenieILD i leczenie objawów skórnych w przebiegu SSc. Opracowanie własne na podstawie wytycznych praktyki klinicznej



Kolorem zielonym zaznaczono opcje preferowane

\*Cyklofosfamid preferowany jw starszych wytycznych (wydanych w 2017 i przed 2017 rokiem)

**Tabela 12.**  
**Szczegółowe wytyczne dotyczące leczenia SSc-ILD i objawów skórnych w przebiegu SSc\***

Towarzystwo i rok wydania zaleceń	Zalecane leczenie	
	I linia leczenia	II i kolejne linie leczenia
<b>PTD 2017</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMF (preferowany),</li> <li>• CYKLO (u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby)</li> </ul>	<p>Przypadki o ciężkim, postępującym przebiegu, niereagujące na leczenie MMF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CYKLO,</li> <li>• RTX,</li> <li>• RTX + CYKLO,</li> <li>• autoHSCT</li> </ul>
<b>Europejski Konsensus Ekspertów oparty na metodzie delfickiej 2020</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NIN</b>,</li> <li>• <b>NIN + MMF</b></li> </ul> <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMF,</li> <li>• CYKLO</li> </ul>	<p>Zmiana leku I linii lub zmiana dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NIN</b>,</li> <li>• <b>NIN + MMF</b>,</li> <li>• MMF,</li> <li>• CYKLO</li> </ul> <p>Do rozważenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RTX,</li> <li>• przeszczep płuc,</li> <li>• autoHSCT</li> </ul>
<b>EULAR 2017</b>	<p>Nie osiągnięto konsensusu dotyczącego zalecenia stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TOC,</li> <li>• AZA,</li> <li>• leczenia skojarzonego (GKS + inne leki immunosupresyjne)</li> </ul>	
<b>EULAR 2017</b>	<p>Nie przedstawiono odrębnych zaleceń dotyczących I oraz II i kolejnych linii leczenia. Podano ogólne zalecenie stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CYKLO (siła zalecenia: A)</li> </ul> <p>Do rozważenia (siła zalecenia: A):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• autoHSCT</li> </ul>	
<b>EDF 2017</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CYKLO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMF,</li> <li>• AZA</li> </ul> <p>Do rozważenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• autoHSCT</li> </ul>
<b>BSR i BHPR 2016</b>	<p>Nie przedstawiono odrębnych zaleceń dotyczących I oraz II i kolejnych linii leczenia. Podano ogólne zalecenie stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CYKLO (poziom zalecenia IA/B)</li> <li>• MMF (poziom zalecenia IIB);</li> <li>• MMF wskazywany również jako terapia podtrzymująca po CYKLO</li> <li>• AZA i MMF wskazywane jako opcje leczenia podtrzymującego po zastosowaniu CYKLO</li> </ul>	
<b>BTS, TSANZ,ITS 2008</b>	<p>Nie przedstawiono odrębnych zaleceń dotyczących I oraz II i kolejnych linii leczenia. Podano ogólne zalecenie stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CYKLO (poziom zalecenia C)</li> <li>• GKS w małych dawkach (poziom zalecenia C)</li> </ul>	
<b>SAG 2018</b>	<p><u>Leczenie indukujące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMF</li> </ul> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMF</li> </ul>	<p><u>Leczenie indukujące</u></p> <p>II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CYKLO</li> </ul> <p>III linia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RTX</li> </ul> <p>IV linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• autoHSCT,</li> <li>• przeszczep płuc,</li> <li>• udział w badaniach klinicznych</li> </ul> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <p>II linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AZA</li> </ul> <p>III linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CYKLO</li> </ul>
<b>Brazilian Society of Rheumatology 2013</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CYKLO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMF</li> <li>• RTX</li> </ul>

AZA – aza iopryna; CYKLO – cyklofosfamid; GKS – glikokortykosteroidy; MMF – mykofenolan mofetylu; NIN – nintedanib; TOC - tocilizumab  
 \*Część dokumentów z wytycznymi prezentowała zalecenia w sposób ogólny, bez odniesienia do linii leczenia. Ponadto tylko część wytycznych prezentowała poziomy zaleceń. a) Siła zalecenia A wg EULAR oznacza oparcie na najwyższej jakości dowodów naukowych.

**Tabela 13.**  
Szczegółowe wytyczne dotyczące leczenia objawów skórnych w przebiegu SSc\*

Towarzystwo (rok wydania zaleceń)	Zalecane leczenie	
	I linia	II i kolejne linie leczenia
PTD 2017	• MTX	• CYKLO, • MMF, • RTX, • GKS
EULAR 2017	• MTX (siła zalecenia: A)	x
EDF 2017	• MTX, • MMF, • CYKLO +/- fototerapia, • fototerapia (łagodny przebieg)	• MTX, • MMF, • CYKLO +/- fototerapia/ECP
BSR i BHPR 2016	Nie przedstawiono odrębnych zaleceń dotyczących I oraz II i kolejnych linii leczenia. Podano ogólne zalecenie stosowania:  • MTX (poziom zalecenia IIB), • MMF (poziom zalecenia IIIC) Alternatywnie: • CYKLO (poziom zalecenia IIIC), • RTX (poziom zalecenia IIIC), • GKS w małych dawkach (poziom zalecenia IIIC), • AZA i MMF wskazywane jako opcje leczenia podtrzymującego po zastosowaniu CYKLO	
SAG 2018	• MTX • MMF (ciężkie postaci)	II linia • MTX • MMF III linia: • CYKLO W przypadku ciężkiej postaci objawów skórnych do rozważenia IV linia leczenia z zastosowaniem autoHSCT
Brazilian Society of Rheumatology 2013	• MTX	• CYKLO, • MMF, • RTX

AZA – azatiopryna; CYKLO – cyklofosfamid; ECP – fotofereza pozaustrojowa (ang. *Extracorporeal photopheresis*); GKS – glikokortykosteroidy; MMF – mykofenolan mofetylu; NIN - nintedanib

\*Część dokumentów z wytycznymi prezentowała zalecenia w sposób ogólny, bez odniesienia do linii leczenia. Ponadto tylko część wytycznych prezentowała poziomy zaleceń. Wytyczne BTS, TSANZ, ITS 2008 i Europejski Konsensus Ekspertów oparty na metodzie delfickiej 2020 nie zawierały zaleceń dotyczących objawów skórnych w przebiegu SSc stąd brak ich uwzględnienia w powyższej tabeli.

a) Siła zalecenia A wg EULAR oznacza oparcie na najwyższej jakości dowodów naukowych.

**Tabela 14.**  
Klasy zaleceń oraz poziomy wiarygodności stosowanych przez towarzystwo The British Society for Rheumatology (BSR) i British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)

Nazwa towarzystwa/orga nizacji	Klasy zaleceń (definicja i sugestia do stosowania)	Poziom wiarygodności danych
The British Society for Rheumatology (BSR) i British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klasa I – dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne i skuteczne → interwencja zalecana/wskazana,</li> <li>• Klasa II – sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu,</li> <li>• Klasa II a – dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością → należy rozważyć interwencję,</li> <li>• Klasa II b – przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie → można rozważyć interwencję,</li> <li>• Klasa III – dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe → nie zaleca się interwencji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziom A – dane pochodzące z wielu RCT lub metaanaliz,</li> <li>• Poziom B – dane pochodzące z 1 RCT lub dużych badań nierandomizowanych,</li> <li>• Poziom C – uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</li> <li>• Poziom D – uzgodniona opinia grupy roboczej na podstawie badania nieanalitycznego</li> </ul>



## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 4.1. Status refundacyjny w Polsce

#### Leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu twardzina układowa

W Polsce leki zalecane do stosowania w terapii SSc-ILD obecnie finansowane są ze środków publicznych w ramach katalogu A (załącznik A) obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 roku [97].

Spośród wszystkich leków wymienianych przez autorów wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu SSc-ILD lub SSc refundacji nie podlegają: rytuksymab, tocilizumab oraz nintedanib. Pozostałe leki podlegają refundacji z ryczałtowym poziomem odpłatności. Warto zaznaczyć, że SSc-ILD lub SSc stanowi wskazanie pozarejestacyjne (*off-label*) każdego z przedstawionych poniżej leków (Tabela 15), które zostały zaopiniowane przez Radę Przejrzystości AOTMiT [97, 98].

**Tabela 15.**  
Refundacja leków w terapii SSc-ILD w Polsce [97–99]

Substancja	Nazwa handlowa	Czy zarejestrowany w SSc lub SSc-ILD?	Wskazanie refundacyjne dla SSc lub SSc-ILD	Kat. dostępności	Poziom odpłatności
<b>Azatiopryna</b>	Azathioprine VIS (tabl. 50 mg)	NIE [100]	Śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	Rp.	Ryczałt
	Imuran (tabl. 50 mg)	NIE [101]	Śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	Rp.	Ryczałt
<b>Cyklofosfamid</b>	Endoxan (tabl. drażowane 50 mg)	NIE [102]	Śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	Rp.	Ryczałt
<b>Metotreksat</b>	Ebetrexat (roztwór do wstrzykiwań ampułkostrzykawce, 20 mg/ml)	NIE [103]	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp.	Ryczałt
	Metex (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml)	NIE [104]	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp.	Ryczałt
	Methofill (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml)	NIE [105]	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp.	Ryczałt

Substancja	Nazwa handlowa	Czy zarejestrowany w SSc lub SSc-ILD?	Wskazanie refundacyjne dla SSc lub SSc-ILD	Kat. dostępności	Poziom odpłatności
	Methofill SD (roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg)	NIE [106]	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp.	Ryczałt
	Namaxir (roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg)	NIE [107]	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp.	Ryczałt
	CellCept (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml, kapsułki twarde 250 mg, tabl. 500 mg)	NIE [108]	Twardzina układowa	Rpz	Ryczałt
<b>Mykofenolan mofetylu</b>	Mycofit (kapsułki twarde 250 mg, tabl. 500 mg)	NIE [109, 110]	Twardzina układowa	Rp.	Ryczałt
	Mycophenolate mofetil Apotex (kapsułki twarde 250 mg, tabl. 500 mg)	NIE [111, 112]	Twardzina układowa	Rp.	Ryczałt
	Mycophenolate mofetil Sandoz (kapsułki twarde 250 mg, tabl. 500 mg)	NIE [113, 114]	Twardzina układowa	Rp.	Ryczałt
	Myfenax (kapsułki twarde 250 mg, tabl. 500 mg)	NIE [115, 116]	Twardzina układowa	Rpz.	Ryczałt
<b>Prednizon</b>	Encorton (tabl. 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg)	NIE [117]	Choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL	Rp.	Ryczałt

Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

## 4.2. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania nintedanibu, mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamidu, rytuksymabu oraz tocilizumabu w terapii SSc-ILD.

W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Niemczech (IQWiG), Francji (HAS) oraz w Australii (PBAC) i Kanadzie (CADTH). Podsumowanie wniosków z rekomendacji finansowych oraz szczegóły dotyczące rekomendacji wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono poniżej (Tabela 16).

### Nintedanib

Prezes AOTMiT wydał w październiku 2020 roku pozytywną opinię dotyczącą finansowania nintedanibu we wskazaniu włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1) w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) przy braku technologii lekowej, która mogłaby stanowić alternatywną terapię dla wnioskowanej populacji [118]. W styczniu 2021 roku nintedanib otrzymał także pozytywną opinię prezesa AOTMiT dotyczącą finansowania w ramach procedury RDTL

we wskazaniu przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD-10: J84.1) [119].

Brytyjska agencja NICE rozpoczęła proces oceny nintedanibu w terapii SSc-ILD, jednak we wrześniu 2020 roku został on przerwany z uwagi na fakt, że populacja SSc-ILD ma być objęta oceną w ramach trwającego procesu oceny nintedanibu w terapii PF-ILD (oczekiwana data wydania rekomendacji we wrześniu 2021 roku) [120, 121]. Kanadyjska agencja CADTH jest obecnie w trakcie procesu oceny nintedanibu w terapii PF-ILD, a proces oceny ma również obejmować wskazanie SSc-ILD (planowana data publikacji projektu rekomendacji w lutym 2021 roku) [122].

W listopadzie 2020 roku niemiecka agencja IQWiG wydała negatywną ocenę dla nintedanibu stosowanego w terapii SSc-ILD. Negatywna rekomendacja została uzasadniona niekorzystną oceną nintedanibu w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych oraz mniejszą korzyścią terapeutyczną w porównaniu z ocenianym komparatorem. Co istotne, wnioskowanie agencji IQWiG nie było oparte o pierwszorzędowy punkt końcowy z badania randomizowanego, jakim jest spadek FVC, a o przeżycie całkowite pacjentów, mimo iż FVC stanowi tradycyjny zastępczy punkt końcowy i udowodniono, że spadek %FVC przyczynia się do zwiększonej śmiertelności pacjentów (Rozdz. 2.8.3). Ponadto wnioskowanie agencji IQWiG oparte jest wyłącznie na wynikach dotyczących subpopulacji pacjentów nie leczonych MMF, pomimo tego, że w badaniu randomizowanym nie było stratyfikacji ze względu na stosowanie lub brak stosowania MMF. Taka decyzja agencji IQWiG uzasadniona jest brakiem rejestracji MMF w leczeniu SSc-ILD[123].

Pozostałe agencje nie wydały rekomendacji w sprawie finansowania nintedanibu w SSc-ILD.

### **Mykofenolan mofetylu**

Żadna z uwzględnionych w analizie agencji nie oceniała zasadności finansowania mykofenolanu mofetylu we wskazaniu SSc-ILD. Zaznaczyć jednak należy, że Rada Przejrzystości działająca przy Prezesie AOTMiT wydała pozytywną opinię dotyczącą finansowania mykofenolanu mofetylu we wskazaniu pozarejestacyjnym (*off-label*) obejmującym twardzinę układową [98].

### **Cyklofosfamid**

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących stosowania cyklofosfamidu w SSc-ILD. Zaznaczyć należy, że Rada Przejrzystości AOTMiT wydała pozytywną opinię dotyczącą finansowania cyklofosfamidu we wskazaniu pozarejestacyjnym (*off-label*) obejmującym choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL [98].

### **Rytuksymab**

Prezes AOTMiT wydał w kwietniu 2019 roku pozytywną opinię dotyczącą finansowania rytuksymabu we wskazaniu SSc w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) przy braku

technologii lekowej, która mogłaby stanowić alternatywną terapię dla wnioskowanej populacji [124]. Nie odnaleziono rekomendacji AOTMiT dotyczącej refundacji rytuksymabu w SSc w ramach Obwieszczenia MZ. Na stronach pozostałych agencji HTA również nie odnaleziono informacji o rekomendacjach odnoszących się do rytuksymabu w SSc.

## Tocilizumab

W maju 2019 roku tocilizumab otrzymał pozytywną opinię Prezesa AOTMiT dotyczącą finansowania we wskazaniu twardzina układowa uogólniona w ramach RDTL przy braku technologii lekowej, która mogłaby stanowić alternatywną terapię dla wnioskowanej populacji [125]. Nie odnaleziono innej rekomendacji finansowej odnoszącej się do finansowania tego leku. Jedynie na stronie NICE zidentyfikowano informację z 2018 roku o propozycji przeprowadzenia oceny zasadności finansowania tocilizumabu w SSc (brak informacji o rozpoczęciu procesu oceny) [126].

Tabela 16.

Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania nintedanibu, mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamidu, rytuksymabu i tocilizumabu w terapii SSc-ILD

Terapia	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	IQWiG	CADTH	PBAC
<b>Nintedanib</b>	PR (RDTL) [118] / PR (RDTL) [119]	W toku* [121]	BR	BR	NR [123]	W toku* [122]	BR
<b>Mykofenolan mofetylu</b>	BR <sup>a</sup>	BR	BR	BR	BR	BR	BR
<b>Cyklofosfamid</b>	BR <sup>b</sup>	BR	BR	BR	BR	BR	BR
<b>Rytuksymab</b>	PR (RDTL) [124]	BR	BR	BR	BR	BR	BR
<b>Tocilizumab</b>	PR (RDTL) [125]	BR <sup>c</sup>	BR	BR	BR	BR	BR

BR – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja; RDTL – ratunkowy dostęp do technologii lekowych

\*Populacja SSc-ILD ma być objęta oceną w ramach procesu oceny nintedanibu w terapii PF-ILD.

a) Pozytywne opinie Rady Przejrzystości w sprawie refundacji leku we wskazaniu pozarejestrycyjnym „twardzina układowa” [98].

b) Pozytywne opinie Rady Przejrzystości w sprawie refundacji leku we wskazaniu pozarejestrycyjnym „choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL” [98].

c) Odnaleziono informację o propozycji przeprowadzenia oceny w SSc [126].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	------------------------------	------------------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------



<p>[Redacted text]</p>		
------------------------	--	--

## 5. Aktualna praktyka kliniczna

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

## 6. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 6.1. Populacja

■ Dorośli pacjenci z rozpoznaną twardziną układową zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR, z obecną chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową (ang. SSc-ILD, *interstitial lung disease in systemic sclerosis*) rozpoznaną na podstawie badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT), z FVC wynoszącą  $\geq 40\%$  wartości należnej

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Populację docelową stanowią chorzy ze źle rokującą, progresującą, **aktywną SSc-ILD** oraz z **zaawansowaną SSc-ILD**. Pacjenci tacy aktualnie nie mają dostępu do skutecznego leczenia umożliwiającego znaczne obniżenie tempa rozwoju choroby.

### 6.2. Interwencja

- Nintedanib (NIN) stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [4], dodany do terapii standardowej SSc-ILD (SoC, ang. *standard of care*).

Nintedanib stanowi pierwszy i jedyny lek o działaniu przeciwfibrotycznym, spowalniający tempo pogarszania się czynności płuc u dorosłych pacjentów z SSc-ILD [75, 76]. Aktualnie w Polsce pacjenci nie posiadają dostępu do innego leku o działaniu przeciwfibrotycznym, zarejestrowanego w terapii SSc-ILD. W badaniu klinicznym SENSCIS nintedanib był stosowany w połączeniu z mykofenolanem mofetylu, a także dopuszczano możliwość stosowania go z innymi lekami immunosupresyjnymi, ponadto część pacjentów stosowała lek w monoterapii.

[Redacted text block]

### 6.3. Komparator

- Terapia standardowa (SoC ang. standard of care) stosowana w leczeniu SSc-ILD.

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna – czyli opcja terapeutyczna, która w praktyce będzie zastępowana przez ocenianą interwencję. Stosowanie nintedanibu, leku o działaniu przeciwfibrotycznym<sup>1</sup>, stanowi opcję **dodaną** do standardowo stosowanego leczenia immunosupresyjnego w terapii SSc i SSc-ILD. Nintedanib zatem będzie uzupełniać (NIN + SoC), a nie zastępować SoC.

Polska praktyka kliniczna uwarunkowana jest poprzez aktualny status refundacyjny i w znacznej mierze odpowiada rekomendacjom określonym w wytycznych praktyki klinicznej. [Redacted]

[Redacted text block]

Wymienione powyżej terapie są zalecane do stosowania w przebiegu SSc, zarówno jako terapia ILD, jak również jako metoda leczenia objawów skórnych, stanowiących główną manifestację SSc. Każda z tych terapii jest objęta refundacją w Polsce, aczkolwiek podkreślić trzeba, że SSc-ILD lub SSc stanowi wskazanie pozarejestacyjne (*off-label*) każdego z ww. leków.

<sup>1</sup> Jedyne leku o tym działaniu zarejestrowanego przez EMA w SSc-ILD.

## 6.4. Punkty końcowe

- Parametry płucne
  - natężona pojemność życiowa (FVC),
  - zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO),
- zmiany skórne (na podstawie zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS), owrzodzenie paliczków),
- jakość życia pacjentów,
- przeżycie całkowite,
- bezpieczeństwo terapii.

## 6.5. Metodyka badań

- Badania kliniczne z randomizacją,
- badanie kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

## 7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

### 7.1. Nintedanib

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych (kod ATC: L01XE31) [4].

#### Mechanizm działania

Nintedanib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)  $\alpha$  i  $\beta$ , receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów (FGFR) 1-3 i VEGFR 1-3. Dodatkowo nintedanib hamuje białkową kinazę tyrozynową specyficzną dla limfocytów (Lck), białkową kinazę tyrozynową lyn (Lyn), protoonkogenną białkową kinazę tyrozynową src (Src) i kinazy receptora czynnika 1 stymulującego tworzenie kolonii (CSF1R). Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenozyntrifosforanów (ATP) tych kinaz i blokuje kaskady przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych, które, jak wykazano, odgrywają rolę w patogenezie włóknienia tkanki w przebiegu choroby śródmiąższowej płuc [4].

#### Postać farmaceutyczna

Kapsułka miękka (kapsułka) [4].

Ofev® 100 mg kapsułki miękkie. Produkt leczniczy Ofev® 100 mg kapsułki miękkie to podłużne, nieprzejryste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brzoskwińowym z nadrukowanym z jednej strony czarnym symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „100” [4].

Ofev® 150 mg kapsułki miękkie. Produkt leczniczy Ofev® 150 mg kapsułki miękkie to podłużne, nieprzejryste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brązowym z nadrukowanym z jednej strony czarnym symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „150” [4].

#### Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ofev® jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF) [4].

Produkt leczniczy Ofev® jest również wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu innych przewlekłych przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) o fenotypie postępującym [4].

Produkt leczniczy Ofev® jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ang. *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*, SSc-ILD) [4].

### Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w zakresie leczenia chorób, w których produkt leczniczy Ofev® jest zatwierdzony [4].

Zalecana dawka nintedanibu to 150 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach [4].

Dawka 100 mg dwa razy na dobę jest zalecana do stosowania jedynie u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg dwa razy na dobę [4].

### Przeciwwskazania

Ciąża lub nadwrażliwość na nintedanib, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [4].

### Zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem nintedanibu w SSc-ILD (Tabela 18) [4].

**Tabela 18.**  
**Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z SSc-ILD leczonych nintedanibem [4]**

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
biegunka, nudności, bóle brzucha, wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych,	zmniejszenie masy ciała, zmniejszone łaknienie, krwawienie, nadciśnienie, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (GGT), zwiększenia aktywności fosfatazy a kalicznej (ALP), ból głowy,

### Status rejestracyjny

Nintedanib (produkt leczniczy Ofev®) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 15 stycznia 2015 roku, które zostało przedłużone 23 września 2019 roku. Poszerzenie rejestracji nintedanibu o wskazanie w SSc-ILD nastąpiło 17 kwietnia 2020 roku [4, 76].

### Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych na dzień 1 stycznia 2021 roku, nintedanib (produkt leczniczy Ofev®) jest refundowany w ramach Programu Lekowego B.87 „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1)”. W ramach Programu Lekowego B6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ICD-10 C34” refundowany jest inny produkt leczniczy zawierający substancję czynną nintedanib (produkt leczniczy Vargatef®) [97].

### Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Obecnie do obrotu w Polsce dopuszczone są 2 preparaty zawierające nintedanib:

- produkt leczniczy Ofev®
- produkt leczniczy Vargatef® (Tabela 19) [99].

**Tabela 19.**  
Preparaty nintedanibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [99]

Preparat	Wytwórca
Ofev	Boehringer Ingelheim International GmbH*, Boehringer Ingelheim International GmbH & Co. KG**
Vargatef	Boehringer Ingelheim International GmbH*, Boehringer Ingelheim International GmbH & Co. KG**

\*Podmiot odpowiedzialny.  
\*\*Wytwórca

## 7.2. Terapia standardowa

Terapię immunosupresyjną stosowaną w leczeniu pacjentów z SSc-ILD w Polsce stanowi mykofenolan mofetylu, a także rzadziej stosowane cyklofosfamid, azatiopryna, metotreksat i glikokortykosteroidy.

**Tabela 20.**  
Terapia immunosupresyjna stosowana w przebiegu SSc-ILD [97–99]

Substancja	Nazwa handlowa	Czy rejestracja w SSc lub SSc-ILD?	Wskazanie refundacyjne dla SSc lub SSc-ILD	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
Azatiopryna	Azathioprine VIS (tabl. 50 mg)	NIE [100]	Śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	Rp.	Ryczałt
	Imuran (tabl. 50 mg)	NIE [101]	Śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	Rp.	Ryczałt
Cyklofosfamid	Endoxan (tabl. drażowane 50 mg)	NIE [102]	Śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc	Rp.	Ryczałt



Substancja	Nazwa handlowa	Czy rejestracja w SSc lub SSc-ILD?	Wskazanie refundacyjne dla SSc lub SSc-ILD	Kategoria dostępności	Poziom odpłatności
<b>Metotreksat</b>	Ebetrexat (roztwór do wstrzykiwań ampułkostrzykawce, 20 mg/ml)	NIE [103]	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp.	Ryczałt
	Metex (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml)	NIE [104]	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp.	Ryczałt
	Methofill (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml)	NIE [105]	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp.	Ryczałt
	Methofill SD (roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu 15 mg, 17,5 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg)	NIE [106]	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp.	Ryczałt
	Namaxir (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg)	NIE [107]	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	Rp.	Ryczałt
<b>Mykofenolan mofetylu</b>	CellCept (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml, kapsułki twarde 250 mg, tabl. 500 mg)	NIE [108]	Twardzina układowa	Rpz	Ryczałt
	Mycofit (kapsułki twarde 250 mg, tabl. 500 mg)	NIE [109, 110]	Twardzina układowa	Rp.	Ryczałt
	Mycophenolate mofetil Apotex (kapsułki twarde 250 mg, tabl. 500 mg)	NIE [111, 112]	Twardzina układowa	Rp.	Ryczałt
	Mycophenolate mofetil Sandoz (kapsułki twarde 250 mg, tabl. 500 mg)	NIE [113, 114]	Twardzina układowa	Rp.	Ryczałt
	Myfenax (kapsułki twarde 250 mg, tabl. 500 mg)	NIE [115, 116]	Twardzina układowa	Rpz.	Ryczałt
<b>Prednizon</b>	Encorton (tabl. 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg)	NIE [117]	Choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL	Rp.	Ryczałt

Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

## 8. Bibliografia


1. Furst DE, Fernandes AW, Iorga SR, Greth W, Bancroft T. (2012) Annual Medical Costs and Healthcare Resource Use in Patients with Systemic Sclerosis in an Insured Population. *The Journal of Rheumatology* 39(12):2303–2309.
2. Sobolewski P, Maślińska M, Wieczorek M, Łagun Z, Malewska A, Roszkiewicz M, Nitskovich R, Szymańska E, Walecka I. (2019) Systemic sclerosis – multidisciplinary disease: clinical features and treatment. *Reumatologia* 57(4):221–233.
3. Hoffmann-Vold A-M, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, Bruni C, Carducci P, Carreira PE, Castellví I, Galdo FD, Distler JHW, Foeldvari I, Fraticelli P, George PM, i in. (2020) The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *The Lancet Rheumatology* 2(2):e71–e83.
4. ChPL Ofev (nintedanib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_pl.pdf) (2.2.2021).
5. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. (2013) Scleroderma lung disease. *European Respiratory Review* 22(127):6–19.
6. Bromirska M, Smoleńska Z, Zdrojewski Z. (2018) Aetiology of systemic sclerosis and risk factors for its development — literature research. *Forum Reumatologiczne* 4(1):52–56.
7. 2020 ICD-10-CM Diagnosis Code M34.81: Systemic sclerosis with lung involvement. Dostęp: <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/M00-M99/M30-M36/M34-/M34.81> (14.7.2020).
8. Molberg Ø, Hoffmann-Vold A-M. (2016) Interstitial lung disease in systemic sclerosis: progress in screening and early diagnosis. *Curr Opin Rheumatol* 28(6):613–618.
9. Klasyfikacja ICD-10, tom I, wydanie 2008. Dostęp: <https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf> (14.12.2020).
10. Oldham J. (2018) Interstitial Lung Disease: An Overview. Dostęp: [https://calthoracic.org/wp-content/uploads/2018/02/01-Oldham-CTS\\_ILD\\_Overview-4.pdf](https://calthoracic.org/wp-content/uploads/2018/02/01-Oldham-CTS_ILD_Overview-4.pdf) (17.7.2020).
11. Kolb M, Vašáková M. (2019) The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 20:1–8.
12. Wuyts W, Papisir S, Manali E, Kilpeläinen M, Davidsen J, Miedema J, Robalo-Cordeiro C, Morais A, Ferragud M, Asijee G, Cendoya D, Soulard S. (2020) The Burden of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: A DELPHI Approach. *Advances in Therapy* 37:3246–3264.
13. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. (2020) Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res* 21:32.
14. Mirsaeidi M, Barletta P, Glassberg MK. (2019) Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease: New Directions in Disease Management. *Front. Med.* 6:1–10.
15. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. (2019) Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol* 11:257–273.
16. Sznyk A, Bukowski H, Skrzekowska-Baran I. (2020) Twardzina układowa ze szczególnym uwzględnieniem choroby śródmiąższowej płuc w Polsce. Epidemiologia w latach 2008-2018. INNOWO Instytut Innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju Dostęp: [https://innowo.org/userfiles/rap\\_twardzina.pdf](https://innowo.org/userfiles/rap_twardzina.pdf) (10.11.2020).
17. Pauling JD, McGrogan A, Snowball J, McHugh NJ. (2020) Epidemiology of systemic sclerosis in the UK: an analysis of the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)* doi:10.1093/rheumatology/keaa680:1–9.
18. Royle JG, Lanyon PC, Grainge MJ, Abhishek A, Pearce FA. (2018) The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clinical Rheumatology* 37(8):2103–2111.
19. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Siozos C, Tsamandouraki K, Alexiou GA, Drosos AA. (2005) Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 34(5):714–720.
20. Andréasson K, Saxne T, Bergknut C, Hesselstrand R, Englund M. (2014) Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. *Annals of the Rheumatic Diseases* 73(10):1788–1792.
21. Arias-Núñez MC, Llorca J, Vazquez-Rodríguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Filloj JA, Martín J, Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA. (2008) Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine* 87(5):272–280.
22. Hoffmann-Vold A-M, Midtvedt Ø, Molberg Ø, Garen T, Gran JT. (2012) Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway. *Rheumatology (Oxford, England)* 51(9):1600–1605.
23. Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, Ton E, Snijder R, van Dijk APJ, van Laar JM, Bootsma H, van Hal PTW, van den Hoogen FHJ, van Daele PLA. (2009) Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 68(6):961–965.

24. Bajraktari IH, Berisha I, Berisha M, Saiti V, Bajraktari H. (2013) Incidence, Prevalence and Clinical Manifestations of Systemic Sclerosis in Dukagjini Plain. *Mater Sociomed* 25(1):14–18.
25. Ciaffi J, Morabito MF, Ruscitti P, D'Angelo S, Mancarella L, Brusi V, Abignano G, Pucino V, Giacomelli R, Meliconi R, Ursini F. (2021) Incidence, prevalence and mortality of systemic sclerosis in Italy: a nationwide population-based study using administrative health data. *Rheumatol Int* 41(1):129–137.
26. Lo Monaco A, Bruschi M, La Corte R, Volpinari S, Trotta F. (2011) Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy. *Clinical and Experimental Rheumatology* 29(2 Suppl 65):S10-14.
27. Sipek Dolničar A, Rotar Z, Tomsič M. (2013) Incidence of scleroderma spectrum disorders in Slovenia. *Clinical and Experimental Rheumatology* 31(2 Suppl 76):8–11.
28. Freire M, Rivera A, Sopeña B, Tolosa Vilella C, Guillén-Del Castillo A, Colunga Argüelles D, Callejas Rubio JL, Rubio Rivas M, Trapiella Martínez L, Todolí Parra JA, Rodríguez Carballeira M, Iniesta Arandia N, García Hernández FJ, Egurbide Arberas MV, Sáez Comet L, i in. (2017) Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clinical and Experimental Rheumatology* 35 Suppl 106(4):89–97.
29. Strickland G, Pauling J, Cavill C, Shaddick G, McHugh N. (2013) Mortality in systemic sclerosis—a single centre study from the UK. *Clinical Rheumatology* 32(10):1533–1539.
30. Dougherty DH, Kwakkenbos L, Carrier M-E, Salazar G, Assassi S, Baron M, Bartlett SJ, Furst DE, Gottesman K, van den Hoogen F, Malcarne VL, Mouthon L, Nielson WR, Poiraudau S, Sauvé M, i in. (2018) The Scleroderma Patient-Centered Intervention Network Cohort: baseline clinical features and comparison with other large scleroderma cohorts. *Rheumatology (Oxford, England)* 57(9):1623–1631.
31. Sánchez-Cano D, Ortego-Centeno N, Callejas JL, Fonollosa Plá V, Ríos-Fernández R, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Colunga-Argüelles D, Egurbide-Arberas MV, Rubio-Rivas M, Freire M, Ríos-Blanco JJ, Trapiella-Martínez L, Rodríguez-Carballeira M, Marín-Ballvé A, i in. (2018) Interstitial lung disease in systemic sclerosis: data from the spanish scleroderma study group. *Rheumatol. Int.* 38(3):363–374.
32. Champtiaux N, Cottin V, Chassagnon G, Chaigne B, Valeyre D, Nunes H, Hachulla E, Launay D, Crestani B, Cazalets C, Jegou P, Bussone G, Bérezné A, Guillevin L, Revel MP, i in. (2019) Combined pulmonary fibrosis and emphysema in systemic sclerosis: A syndrome associated with heavy morbidity and mortality. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 49(1):98–104.
33. NFZ. (2020) Liczba pacjentów z rozpoznaniem Twardziny układowej oraz lnych chorób śródmiąższowych płuc w latach 2009–2020. Dostęp: <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=120> (2.2.2021).
34. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, Bancel DF, Allanore Y, Müller-Ladner U, Distler O, Iannone F, Pellerito R, Pileckyte M, Miniati I, Ananieva L, i in. (2010) Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann. Rheum. Dis.* 69(10):1809–1815.
35. Ramos PS, Silver RM, Feghali-Bostwick CA. (2015) Genetics of systemic sclerosis: recent advances. *Current Opinion in Rheumatology* 27(6):521–529.
36. Varga J, Abraham D. (2007) Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J. Clin. Invest.* 117(3):557–567.
37. Bagnato G, Harari S. (2015) Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases. *European Respiratory Review* 24(135):102–114.
38. Castelino FV, Varga J. (2010) Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Research & Therapy* 12(4):1–11.
39. Hoffmann-Vold A-M, Aaløkken TM, Lund MB, Garen T, Midtvedt Ø, Brunborg C, Gran JT, Molberg Ø. (2015) Predictive value of serial high-resolution computed tomography analyses and concurrent lung function tests in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 67(8):2205–2212.
40. Hoogen F van den, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, i in. (2013) 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatism* 65(11):2737–2747.
41. Al-Dhafer FF, Pope JE, Ouimet JM. (2010) Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin. Arthritis Rheum.* 39(4):269–277.
42. Cheema TJ, Young M, Rabold E, Barbieri AN, Baldwin N, Steen VD. (2020) Patient and Physician Perspectives on Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 14:1–8.
43. Krasowska D, Rudnicka L, Dańczak-Pazdrowska A, Chodorowska G, Woźniacka A, Lis-Święty A, Czuwara J, Maj J, Majewski S, Sysa-Jędrzejowska A, Wojas-Pelc A. (2017) Systemic sclerosis – diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1: diagnosis and monitoring. *Przegl Dermatol* 104(5):483–498.
44. Chowanec M, Skoczyńska M, Sokolik R, Wiland P. (2018) Interstitial lung disease in systemic sclerosis: challenges in early diagnosis and management. *Reumatologia* 56(4):249–254.
45. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. (2020) Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *The Lancet Respiratory Medicine* 8(3):304–320.

46. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NSL, Nicholson AG, Colby TV, Denton CP, Black CM, Bois RM du, Wells AU. (2004) CT Features of Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia 1. *Radiology* 232(2):560–567.
47. Cottin V, Brown KK. (2019) Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respiratory Research* 20(1):13.
48. Cappelli S, Randone SB, Camiciottoli G, Paulis AD, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. (2015) Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *European Respiratory Review* 24(137):411–419.
49. Assayag D, Kaduri S, Hudson M, Hirsch A, Baron M. (2012) High Resolution Computed Tomography Scoring Systems for Evaluating Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis Patients. *Rheumatology: Current Research (S1)*:1–6.
50. Jasik A, Marciniowska-Suchowierska E. (2007) Badanie spirometryczne w praktyce lekarza rodzinnego. *Postępy Nauk Medycznych* (4):125–129.
51. Mejza F. (2017) Medycyna Praktyczna - Spirometria. Dostęp: [https://www.mp.pl/pacjent/badania\\_zabiegi/68602,spirometria](https://www.mp.pl/pacjent/badania_zabiegi/68602,spirometria) (1.2.2021).
52. PTChP. (2006) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące wykonywania badań spirometrycznych. *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 74, suplement 1.
53. Wells AU. (2014) Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Presse Med* 43(10 Pt 2):e329-343.
54. Wadełek P. (2017) Wpływ procesu starzenia się pacjentów dorosłych na układ oddechowy. *GERIATRIA 2017* 11:200–208.
55. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, Corte TJ, Sander CR, Ratoff J, Devaraj A, Bozovic G, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU. (2008) Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177(11):1248–1254.
56. Puszczewicz M. (2008) Objaw Raynauda — problem interdyscyplinarny. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2(2):121–126.
57. Krieg T, Takehara K. (2009) Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 48 Suppl 3:iii14-18.
58. Bartosiewicz M. (2011) Interstitial lung disease in systemic sclerosis, idiopathic inflammatory myopathies, Sjögrens syndrome and mixed connective tissue diseases. *Postępy Nauk Medycznych* XXIV(4):324–331.
59. Orphanet: Twardzina układowa. Dostęp: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=PL&data\\_id=12002&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Twardzina-uk-aadowa&title=Twardzina%20uk%C5%82adowa&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=12002&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Twardzina-uk-aadowa&title=Twardzina%20uk%C5%82adowa&search=Disease_Search_Simple) (16.7.2020).
60. Scleroderma Foundation. (2019) Systemic sclerosis: diffuse and limited. Dostęp: <https://www.scleroderma.org/site/DocServer/systemic.pdf?docID=325> (4.8.2020).
61. Denton CP. (2008) Renal manifestations of systemic sclerosis—clinical features and outcome assessment. *Rheumatology (Oxford)* 47(suppl\_5):v54–v56.
62. Silver KC, Silver RM. (2015) Management of Systemic-Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 41(3):439–457.
63. Proudman S. (2020) Consensus statements for managing systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *The Lancet Rheumatology* 2(2):e64–e65.
64. Hoffmann-Vold A, Allanore Y, Alves M. Progressive lung fibrosis in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. Paper presented at: Annual Meeting of the American College of Rheumatology; 19-24 October, 2018; Chicago, Illinois. *Annual Meeting of the American College of Rheumatology*; 2018; Chicago, Illinois, USA. .
65. Hoffmann-Vold A, Allanore Y, Alves M, Airò P, Czirják L, Guiducci S, Hachulla E, Li M, Mihai C, Riemekasten G, Sfrikakis P, Kowal-Bielecka O, Distler O. Disease course of progressive interstitial lung disease in systemic sclerosis: a 5-year follow-up from the EUSTAR database. *6th Systemic Sclerosis World E-Congress*; 2020.
66. Hoffmann-Vold A-M, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airò P, Ananieva LP, Czirják L, Guiducci S, Hachulla E, Li M, Mihai C, Riemekasten G, Sfrikakis PP, Kowal-Bielecka O, Riccardi A, i in. (2020) Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis* 0:1–9.
67. Baron M, Sutton E, Hudson M, Thombs B, Markland J, Pope J, Robinson D, Jones N, Docherty P, Abu-Hakima M, LeClercq S, Smith D, Mathieu J-P. (2008) The relationship of dyspnoea to function and quality of life in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 67(5):644–650.
68. Jaeger VK, Distler O, Maurer B, Czirják L, Lóránd V, Valentini G, Vettori S, Del Galdo F, Abignano G, Denton C, Nihtyanova S, Allanore Y, Avouac J, Riemekasten G, Siegert E, i in. (2018) Functional disability and its predictors in systemic sclerosis: a study from the DeSSciper project within the EUSTAR group. *Rheumatology (Oxford)* 57(3):441–450.
69. Davidsen JR, Miedema J, Wuyts W, Kilpeläinen M, Papiris S, Manali E, Robalo Cordeiro C, Morais A, Pérez M, Asijee G, Cendoya D, Soulard S. (2021) Economic Burden and Management of Systemic Sclerosis-Associated


- Interstitial Lung Disease in 8 European Countries: The BUILDup Delphi Consensus Study. *Adv Ther* 38:521–540.
70. Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M, Li N, Goldmuntz E, Keyes-Elstein L, Pinckney A, Furst DE, Clements PJ, Khanna D, Steen V, Schraufnagel DE, Arami S, Hsu V, Roth MD, i in. (2019) Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Ann. Rheum. Dis.* 78(1):122–130.
  71. Ryerson CJ, O'Connor D, Dunne JV, Schooley F, Hague CJ, Murphy D, Leipsic J, Wilcox PG. (2015) Predicting Mortality in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease Using Risk Prediction Models Derived From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 148(5):1268–1275.
  72. Fischer A, Zimovetz E, Ling C, Esser D, Schoof N. (2017) Humanistic and cost burden of systemic sclerosis: A review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 16(11):1147–1154.
  73. Zhou Z, Fan Y, Thomason D, Tang W, Liu X, Zhou Z-Y, Macaulay D, Fischer A. (2019) Economic Burden of Illness Among Commercially Insured Patients with Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease in the USA: A Claims Data Analysis. *Adv Ther* 36(5):1100–1113.
  74. Krasowska D, Rudnicka L, Dańczak-Pazdrowska A, Chodorowska G, Woźniacka A, Lis-Święty A, Czuwara J, Maj J, Majewski S, Sysa-Jędrzejowska A, Wojas-Pelc A. (2017) Systemic sclerosis – diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2: treatment. *Przeegl Dermatol* 104(6):583–596.
  75. FDA. (2020) FDA approves first treatment for patients with rare type of lung disease. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-rare-type-lung-disease> (20.7.2020).
  76. EMA. (2020) OFEV. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/ofev-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/ofev-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf) (20.7.2020).
  77. Awasthi N, Schwarz RE. (2015) Profile of nintedanib in the treatment of solid tumors: the evidence to date. *Onco Targets Ther* 8:3691–3701.
  78. Volkmann ER, Tashkin DP. (2016) Treatment of Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Review of Existing and Emerging Therapies. *Ann Am Thorac Soc* 13(11):2045–2056.
  79. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM. (2019) Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine* 380(26):2518–2528.
  80. National Institutes of Health, National Cancer Institute. (2010) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Dostęp: [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) (22.7.2020).
  81. Kłak A, Mińko M, Siwczyńska D. (2012) Metody kwestionariuszowe badania jakości życia. *Probl Hig Epidemiol* 93(4):623–638.
  82. Kupcewicz E, Abramowicz A. (2014) Ocena jakości życia chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. *Hygeia Public Health* 49(4):805–812.
  83. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. (1991) The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 85 Suppl B:25–31; discussion 33–37.
  84. Jones PW, Rennard S, Tabberer M, Riley JH, Vahdati-Bolouri M, Barnes NC. (2016) Interpreting patient-reported outcomes from clinical trials in COPD: a discussion. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 11:3069–3078.
  85. Stoilkova-Hartmann A, Janssen DJA, Franssen FME, Wouters EFM. (2015) Differences in change in coping styles between good responders, moderate responders and non-responders to pulmonary rehabilitation. *Respiratory Medicine* 109(12):1540–1545.
  86. Schuster Bruce C, Brhlikova P, Heath J, McGettigan P. (2019) The use of validated and nonvalidated surrogate endpoints in two European Medicines Agency expedited approval pathways: A cross-sectional study of products authorised 2011–2018. *PLoS Med* 16(9):e1002873.
  87. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, Nicholson AG, Wells AU. (2017) Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 69(8):1670–1678.
  88. Hax V, Bredemeier M, Didonet Moro AL, Pavan TR, Vieira MV, Pitrez EH, da Silva Chakr RM, Xavier RM. (2017) Clinical algorithms for the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Semin. Arthritis Rheum.* 47(2):228–234.
  89. Hoffmann-Vold A-M, Fretheim H, Halse A-K, Seip M, Bitter H, Wallenius M, Garen T, Salberg A, Brunborg C, Midtvedt Ø, Lund MB, Aaløkken TM, Molberg Ø. (2019) Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 200(10):1258–1266.
  90. Sobański V, de Vries-Bouwstra J, Hoffmann-Vold AM, Huscher D, Alves M, Matucci-Cerinic M, Li M, Valentini G, Czirják L, Kowal-Bielecka O, Allanore Y, Schoof N, Distler O. Association of short-term longitudinal changes in clinical and physiologic variables with overall survival in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Annual Meeting of the American College of Rheumatology*; 19 październik 2018; Chicago, Illinois, USA. .

91. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, Distler O, Clements P, Cutolo M, Czirjak L, Damjanov N, Galdo F del, Denton CP, Distler JHW, Foeldvari I, i in. (2017) Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 76(8):1327–1339.
92. Knobler R, Moinsadeh P, Hunzelmann N, Kreuter A, Cozzio A, Mouthon L, Cutolo M, Rongioletti F, Denton CP, Rudnicka L, Frasin LA, Smith V, Gabrielli A, Aberer E, Bagot M, i in. (2017) European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31(9):1401–1424.
93. Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, Fligelstone K, Gompels LL, Griffiths B, Herrick AL, Pang J, Parker L, Redmond A, van Laar J, Warburton L, i in. (2016) BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 55(10):1906–1910.
94. Wells AU, Hirani N. (2008) Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 63 Suppl 5:v1-58.
95. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE, Scleroderma Algorithm Group. (2018) Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)* 70(11):1820–1828.
96. Sampaio-Barros PD, Zimmermann AF, Müller C de S, Borges CTL, Freire EAM, Maretti GB, Marques Neto JF, Salgado MCF, Sauma M de FL da C, Azevedo MNL de, Fontenelle S, Kayser C. (2013) Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da esclerose sistêmica. *Revista Brasileira de Reumatologia* 53(3):258–275.
97. MZ. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/165d8f91-fa95-48e3-bbbe-d3796604c257> (2.2.2021).
98. AOTMiT. Wykaz obowiązujących opinii Rady Przejrzystości dotyczący leków (substancji czynnych) stosowanych off-label na dzień 09.09.2019. Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/off-label/Off\\_label\\_BIP\\_09092019.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/off-label/Off_label_BIP_09092019.pdf) (24.7.2020).
99. URPL. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 8 lipca 2020 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2020/48/journal/6191](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2020/48/journal/6191) (1.9.2020).
100. ChPL Azathioprine VIS tabl 50mg (Azatiopryna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Azathioprine\\_VIS\\_tabl\\_50mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Azathioprine_VIS_tabl_50mg.pdf) (24.7.2020).
101. ChPL Imuran tabl powl 50 mg (Azatiopryna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Imuran\\_tabl\\_powl\\_50\\_mg\\_2778.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Imuran_tabl_powl_50_mg_2778.pdf) (24.7.2020).
102. ChPL Endoxan tabl 50 mg (Cyklofosamid). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2214> (24.7.2020).
103. ChPL Ebetrexat roztwór 20mg/ml (Metotreksat). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/21\\_Ebetrexat\\_20.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/21_Ebetrexat_20.pdf) (24.7.2020).
104. ChPL Metex roztwór 50 mg/ml (Metotreksat). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/40\\_Metex.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/40_Metex.pdf) (24.7.2020).
105. ChPL Methofill roztwór 50 mg/ml (Metotreksat). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/32\\_Methofill\\_50mgml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/32_Methofill_50mgml.pdf) (24.7.2020).
106. ChPL Methofil SD roztwór (Metotreksat). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/42\\_MethofillSD\\_roztw\\_do\\_wstrzyk\\_we\\_wstrz\\_x10.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/42_MethofillSD_roztw_do_wstrzyk_we_wstrz_x10.pdf) (24.7.2020).
107. ChPL Namaxir roztw wstrzyk amp strzyk (Metotreksat). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/47\\_Namaxir\\_roztw\\_wstrzyk\\_amp\\_strzyk\\_30\\_mg\\_22878.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/47_Namaxir_roztw_wstrzyk_amp_strzyk_30_mg_22878.pdf) (24.7.2020).
108. ChPL Cell Cept (Mykofenolan mofetylu). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/CellCept.pdf> (24.7.2020).
109. ChPL Mycofit kaps 250 mg (Mykofenolan mofetylu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/40\\_Mycofit\\_250mg\\_kaps.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/40_Mycofit_250mg_kaps.pdf) (24.7.2020).
110. ChPL Mycofit tabl 500 mg (Mykofenolan mofetylu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/40\\_Mycofit\\_500mg\\_tabl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/40_Mycofit_500mg_tabl.pdf) (24.7.2020).
111. ChPL Mycophenolate mofetil Apotex tabl 500 mg (Mykofenolan mofetylu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Mycophenolate\\_Apotex\\_kap\\_tw\\_500.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Mycophenolate_Apotex_kap_tw_500.pdf) (24.7.2020).
112. ChPL Mycophenolate mofetil Apotex kaps 250 mg (Mykofenolan mofetylu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Mycophenolate\\_mofetil\\_Apotex\\_kaps\\_tw\\_250\\_mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Mycophenolate_mofetil_Apotex_kaps_tw_250_mg.pdf) (24.7.2020).
113. ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz tabl 500mg (Mykofenolan mofetylu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/27\\_Mycophenolate\\_mofetil\\_Sandoz\\_500mg\\_tabl\\_powl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Mycophenolate_mofetil_Sandoz_500mg_tabl_powl.pdf) (24.7.2020).
114. ChPL Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg (Mykofenolan mofetylu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/45\\_Mycophenolate\\_mofetil\\_Sandoz\\_250\\_mg\\_kaps\\_tw\\_kaps\\_tw\\_250\\_mg\\_14130.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Mycophenolate_mofetil_Sandoz_250_mg_kaps_tw_kaps_tw_250_mg_14130.pdf) (24.7.2020).
115. ChPL Myfenax kaps 250 mg (Mykofenolan mofetylu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Myfenax.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Myfenax.pdf) (24.7.2020).

116. ChPL Myfenax tabl 500 mg (Mykofenolan mofetylu). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Myfenax\\_500.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Myfenax_500.pdf) (24.7.2020).
  117. ChPL Encorton tabl (Prednizon). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/24\\_Encorton.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf) (24.7.2020).
  118. AOTMiT. (2020) Ofev, nintedanib, kapsułki miękkie we wskazaniu: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych 219/2020 ZLC. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6979-219-2020-zlc> (18.12.2020).
  119. AOTMiT. (2021) Ofev, nintedanib, kapsułki miękkie we wskazaniu: przewlekła śródmiąższowa choroba płuc z postępującym włóknieniem innym niż idiopatyczne włóknienie płuc (ICD10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych 317/2020 ZLC. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7180-317-2020-zlc> (2.2.2021).
  120. NICE. (2020) Project information. Nintedanib for treating interstitial lung disease caused by systemic sclerosis (ID1420). Status: suspended. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10427> (27.7.2020).
  121. NICE. (2020) Project information. Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung disease (ID1599) Status: In progress. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10520> (6.11.2020).
  122. CADTH. (2020) Recommendation chronic fibrosing interstitial lung diseases nintedanib. Dostęp: <https://www.cadth.ca/nintedanib-0> (6.11.2020).
  123. IQWiG. [A20-70] Nintedanib (systemic sclerosis associated interstitial lung disease in adults) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a20-70.html> (2.2.2021).
  124. AOTMiT. Opinia nr 30/2019 z dnia 12 kwietnia 2019r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: twardzina układowa (ICD 10: M34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/062/REK/rdtl\\_30\\_2019\\_mabthera.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/062/REK/rdtl_30_2019_mabthera.pdf) (3.8.2020).
  125. AOTMiT. Opinia nr 43/2019z dnia 30 maja 2019r. w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: twardzina układowa uogólniona (ICD-10: M34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/089/REK/Rdtl\\_43\\_2019\\_RoActemra.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/089/REK/Rdtl_43_2019_RoActemra.pdf) (3.8.2020).
  126. NICE. Project information. Tocilizumab for treating systemic sclerosis (ID1396). Status: Proposed. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10346> (3.8.2020).
- 

## 9. Spis tabel, rysunków, wykresów

### Tabele

Tabela 1.	Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące SSc-ILD w Europie oraz Ameryce Północnej wg danych z przeglądu systematycznego Bergamasco 2019 [15].....	11
Tabela 2.	Zapadalność na SSc w wybranych krajach europejskich .....	11
Tabela 3.	Odsetek pacjentów zILD wśród osób z SSc.....	11
Tabela 4.	Kryteria klasyfikacyjne SSc wg EULAR i ACR 2013 [40].....	17
Tabela 5.	Opis kryteriów klasyfikacyjnych SSc wg EULAR i ACR 2013 [40].....	17
Tabela 6.	Normy wartości parametrów spirometrycznych badanych w trakcie diagnostyki SSc-ILD [43] .....	18
Tabela 7.	Definicje przebiegu klinicznego włóknienia płuc u pacjentów z SSc-ILD uwzględnionych w analizie bazy EUSTAR [64].....	22
Tabela 8.	Koszty związane z leczeniem SSc-ILD (porównanie z kontrolą) [73] .....	25
Tabela 9.	Metody leczenia SSc w zależności od narządów objętych chorobą [3, 74].....	26
Tabela 10.	Podsumowanie wyników (wniosków) ze zidentyfikowanych badań dotyczących analizy zależności FVC i OS .....	35
Tabela 11.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w SSc-ILD.....	36
Tabela 12.	Szczegółowe wytyczne dotyczące leczenia SSc-ILD i objawów skórnych w przebiegu SSc* .....	39
Tabela 13.	Szczegółowe wytyczne dotyczące leczenia objawów skórnych w przebiegu SSc* .....	40
Tabela 14.	Klasy zaleceń oraz poziomy wiarygodności stosowanych przez towarzystwo The British Society for Rheumatology (BSR) i British Health Professionals in Rheumatology (BHPR).....	40
Tabela 15.	Refundacja leków w terapii SSc-ILD w Polsce [97–99] .....	41
Tabela 16.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania nintedanibu, mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamid, rytuksymabu i tocilizumabu w terapii SSc-ILD .....	44
		
Tabela 18.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z SSc-ILD leczonych nintedanibem [4].....	55
Tabela 19.	Preparaty nintedanibu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [99] .....	56
Tabela 20.	Terapia immunosupresyjna stosowana w przebiegu SSc-ILD [97–99].....	56

### Rysunki

Rysunek 1.	Niezaspokojone potrzeby pacjentów z SSc-ILD .....	8
Rysunek 2.	Klasyfikacja chorób śródmiąższowych płuc [10].....	10
Rysunek 3.	Patogeneza SSc-ILD. Opracowanie na podstawie Castellino 2020 [38] .....	14
Rysunek 4.	System oceny zaawansowania zmian w SSc-ILD [55] .....	19
Rysunek 5.	Miejsca manifestacji SSc (opracowanie własne na podstawie Molbarg 2016 i Bromirska 2018 [6, 8].....	20
Rysunek 6.	Podtypy SSc uwzględniające stopień zajęcia skóry. Opracowanie własne na podstawie [2, 58, 61] .....	21
Rysunek 7.	Niekorzystne czynniki rokownicze progresji SSc-ILD [46] .....	23
Rysunek 8.	Działanie nintedanibu; opracowanie na podstawie Awasthi 2015 [77] .....	27
Rysunek 9.	LeczenieILD i leczenie objawów skórnych w przebiegu SSc. Opracowanie własne na podstawie wytycznych praktyki klinicznej.....	38

### Wykresy



---

Wykres 1.	Chorobowość na SSc-ILD w Polsce w latach 2009–2020 wg danych NFZ [33].....	13
Wykres 2.	Chorobowość na SSc-ILD w Polsce w latach 2008–2018 wg danych INNOWO [33].....	13
Wykres 3.	Charakterystyka zmian w procesie włóknienia płuc na podstawie zmian w FVC i DLCO u pacjentów z SSc-ILD (roczna obserwacja pacjentów) [64].....	22
Wykres 4.	Charakterystyka zmian w procesie włóknienia płuc na podstawie zmian w FVC u pacjentów z SSc-ILD (5-letnia obserwacja pacjentów) [65].....	22
Wykres 5.	Przeżycie całkowite w zależności od wartości należnej FVC w badaniu Goh 2008 [55] .....	32
Wykres 6.	Przeżycie całkowite w zależności od spadku wartości FVC w badaniu Goh 2017 – wyniki dla całej analizowanej populacji [87] .....	32
Wykres 7.	Przeżycie całkowite w zależności od spadku wartości FVC w badaniu Goh 2017 – wyniki dla populacji z rozległym włóknieniem płuc [87].....	33
Wykres 8.	Przeżycie całkowite w zależności od FVC <70% i FVC >80% w badaniu Hax 2017 [88].....	33
Wykres 9.	Przeżycie całkowite dla porównania grupy pacjentów ze stabilnymi wartościami FVC względem grupy z progresją ILD (definiowanej jako spadek %FVC) w badaniu Hoffmann-Vold 2019 [89] .....	34
Wykres 10.	Przeżycie całkowite w zależności od zmian FVC w badaniu Sobański 2018 [90] .....	34