



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

### **Tocilizumab we wskazaniu pozarejestacyjnym:**

w ramach programu lekowego B.135. „Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34).

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.422.1.10.2025

Data ukończenia: 7 sierpnia 2025 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej – nie dotyczy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

<sup>1</sup> podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

<sup>2</sup> podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

## Wykaz wybranych skrótów

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AE</b>                     | zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )                                                                                                                                                                                             |
| <b>RZS</b>                    | reumatoidalne zapalenie stawów                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>MIZS</b>                   | młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów                                                                                                                                                                                                      |
| <b>GCA</b>                    | olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ang. <i>Giant cell arteritis</i> )                                                                                                                                                                        |
| <b>JGP</b>                    | Jednorodne grupy pacjentów                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>RDTL</b>                   | Ratunkowy dostęp do technologii lekowych                                                                                                                                                                                                       |
| <b>MMF</b>                    | Mykofenolan mofetylu                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>TOC</b>                    | tocilizumab                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>PLC</b>                    | placebo                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Agencja / AOTMiT</b>       | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                                                                                                                                             |
| <b>CT</b>                     | tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )                                                                                                                                                                                      |
| <b>mRSS</b>                   | zmodyfikowana skala Rodnana (ang. <i>modified Rodnan skin score</i> )                                                                                                                                                                          |
| <b>SSc-ILD</b>                | Śródmiąższowa choroba płuc w przebiegu twardziny układowej. (ang. <i>Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease</i> )                                                                                                             |
| <b>FVC</b>                    | natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i> )                                                                                                                                                                                |
| <b>MCID</b>                   | minimalna różnica istotna klinicznie (ang. <i>minimal clinically important difference</i> )                                                                                                                                                    |
| <b>SSc</b>                    | Twardzina układowa (ang. <i>Systemic Sclerosis</i> )                                                                                                                                                                                           |
| <b>ChPL</b>                   | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                                                                                                                                                                           |
| <b>CI</b>                     | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )                                                                                                                                                                                           |
| <b>EMA</b>                    | Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)                                                                                                                                                                                           |
| <b>HTA</b>                    | Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )                                                                                                                                                                       |
| <b>ICD-10</b>                 | Międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia (ang. <i>international classification of diseases</i> )                                                                                                                                    |
| <b>NFZ</b>                    | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>NICE</b>                   | The National Institute for Health and Care Excellence                                                                                                                                                                                          |
| <b>RCT</b>                    | randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )                                                                                                                                                        |
| <b>SAE</b>                    | poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )                                                                                                                                                                             |
| <b>Technologia</b>            | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji                                    |
| <b>Ustawa o refundacji</b>    | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)                                                                        |
| <b>Ustawa o świadczeniach</b> | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 1915, z późn. zm.)                                                                                                   |
| <b>Wytyczne AOTMiT</b>        | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. |

## Spis treści

|                                                                                                                          |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>                                                                                     | <b>3</b>  |
| <b>Spis treści .....</b>                                                                                                 | <b>4</b>  |
| <b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>                                                                         | <b>5</b>  |
| <b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>                                                                            | <b>6</b>  |
| <b>3. Problem decyzyjny .....</b>                                                                                        | <b>11</b> |
| 3.1. Problem zdrowotny .....                                                                                             | 11        |
| 3.2. Liczebność populacji .....                                                                                          | 12        |
| <b>4. Interwencja oceniana .....</b>                                                                                     | <b>14</b> |
| 4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....                                                                      | 14        |
| 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....                                    | 16        |
| <b>5. Opinie ekspertów .....</b>                                                                                         | <b>17</b> |
| <b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>                                                                        | <b>19</b> |
| 6.1. Wytyczne kliniczne .....                                                                                            | 19        |
| 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....                                                    | 20        |
| <b>7. Alternatywne technologie medyczne .....</b>                                                                        | <b>21</b> |
| <b>8. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>                                                                              | <b>22</b> |
| 8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....                                                                                | 22        |
| 8.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....                                                                          | 23        |
| 8.3. Informacje dodatkowe .....                                                                                          | 24        |
| 8.4. Podsumowanie .....                                                                                                  | 24        |
| <b>9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych .....</b>                 | <b>26</b> |
| 9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....                                                    | 26        |
| 9.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców ..... | 26        |
| <b>10. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>                                                                           | <b>28</b> |
| <b>11. Źródła .....</b>                                                                                                  | <b>31</b> |
| <b>12. Załączniki .....</b>                                                                                              | <b>32</b> |
| 12.1. Strategie wyszukiwania .....                                                                                       | 32        |
| 12.2. Diagram selekcji publikacji .....                                                                                  | 35        |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

13.07.2025 r.  
PLR2.4506.8.2025.4.SGÓ

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):  
Tocilizumabum we wskazaniu pozarejestryjnym w ramach programu lekowego B.135. „Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34)”.

Typ zlecenia: Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- ☒ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- tocilizumab

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną tocilizumab, dla których wydano decyzję o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2025 r. poz. 39):

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających tocilizumab

| Nazwa, postać i dawka leku                                          | Zawartość opakowania   | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg                           | 4 amp.-strz. po 0,9 ml | 05902768001075                                | Roche Registration GmbH                                    |
| RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 10 ml        | 05909990678259                                |                                                            |
| RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 20 ml        | 05909990678266                                |                                                            |
| RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml | 1 fiol.po 4 ml         | 05909990678273                                |                                                            |
| Tyenne, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg                              | 4 amp.-strz. po 0,9 ml | 04052682073373                                | Fresenius Kabi Deutschland GmbH                            |
| Tyenne, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg                              | 4 wstrzyk.             | 04052682073397                                |                                                            |
| Tyenne, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml    | 1 fiol.a 10 ml         | 04052682073342                                |                                                            |
| Tyenne, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml    | 1 fiol.a 20 ml         | 04052682073366                                |                                                            |
| Tyenne, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml    | 1 fiol.a 4 ml          | 04052682073328                                |                                                            |

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową.

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji leków oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 164 z późn. zm.), pismem znak: PLR2.4506.8.2025.4.SGÓ z dnia 30 maja 2025 r. (data wpływu do Agencji 13 lipca 2025 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych oraz opinii Rady Przejrzystości, w terminie wynikającym z ustawy o refundacji, w sprawie zastosowania tocilizumabu we wskazaniu pozarejestacyjnym:

- w ramach programu lekowego B.135. „Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34)”.

**Tabela 2. Proponowane zapisy projektu programu lekowego „Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34)”**

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b></p> | <p>W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>Nintedanibem</i>: pacjentom z chorobą śródmiąższową płuc (ośrodki reumatologiczne i pulmonologiczne): <ol style="list-style-type: none"> <li>a) przebiegającą z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD),</li> <li>b) związanej z twardziną układową (SSc-ILD);</li> </ol> </li> <li>2) <i>Tocilizumabem</i>: pacjentom z chorobą śródmiąższową płuc (ośrodki reumatologiczne): <ol style="list-style-type: none"> <li>a) związanej z twardziną układową (SSc-ILD),</li> </ol> </li> </ol> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p>Kwalifikacja świadczeniobiorców do programu przeprowadzana jest przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych lub Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Śródmiąższowych Płuc, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody jednego z Zespołów, o którym mowa powyżej.</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1. albo 1.2.2.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) rozpoznanie choroby śródmiąższowej płuc na podstawie badania tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR);</li> <li>3) FVC <math>\geq</math> 40% wartości należnej;</li> <li>4) pojemność dyfuzyjna płuc TLco powyżej 30% wartości należnej;</li> <li>5) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią – dotyczy kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>6) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktów Leczniczych (ChPL) – dotyczy kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań umożliwiającą w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</li> <li>8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne ChPL;</li> <li>9) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL.</li> </ol> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia</b></p> <p><b>1.2.1. pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową nintedanibem lub tocilizumabem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie twardziny układowej (SSc) zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR;</li> <li>2) spełnienie jednego z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) zmiany włókniste w badaniu TKWR zajmują co najmniej 10% objętości płuc oraz udokumentowano: <ul style="list-style-type: none"> <li>– spadek wartości FVC o co najmniej 10%,</li> </ul> </li> <li>lub</li> <li>– spadek wartości FVC o co najmniej 5% i spadek wartości TLCO o co najmniej 15%,</li> </ol> </li> </ol> |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | <p>pomimo terapii mykofenolanem mofetylu lub cyklofosfamidem, jeśli ich zastosowanie nie jest przeciwwskazane oraz nie istnieją ograniczenia dotyczące ich stosowania, z których każdy stosowany był zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami przez okres co najmniej 6 miesięcy lub krócej w przypadku nietolerancji lub działań niepożądanych,</p> <p>lub</p> <p>b) zmiany włókniste w badaniu TKWR zajmują co najmniej 10% objętości płuc oraz wartość FVC stanowi &lt; 70% wartości należnej,</p> <p>lub</p> <p>c) zmiany włókniste w badaniu TKWR zajmują co najmniej 20% objętości płuc.</p> <p><b>1.2.2. pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc przebiegającą z włóknieniem o fenotypie postępującym (PF-ILD) nintedanibem</b></p> <p>1) rozpoznanie:</p> <p>a) układowej choroby tkanki łącznej, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR (ustalonym w ośrodkach reumatologicznych) – kwalifikacji dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych,</p> <p>lub</p> <p>b) przewlekłego zapalenia płuc z nadwrażliwości lub sarkoidozy lub idiopatycznego niespecyficznego śródmiąższowego zapalenia płuc lub niesklasyfikowanego idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc lub niesklasyfikowanej śródmiąższowej choroby płuc zgodnie z aktualnymi rekomendacjami (ustalonym w ośrodkach pulmonologicznych) – kwalifikacji dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Śródmiąższowych Płuc;</p> <p>2) spełnienie jednego z poniższych kryteriów:</p> <p>a) zmiany o typie włóknienia w badaniu TKWR zajmują co najmniej 10% objętości płuc oraz udokumentowano w okresie ostatnich 24 m-cy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– spadek wartości FVC o co najmniej 10%,</li> <li>lub</li> <li>– spadek wartości FVC o co najmniej 5% oraz spadek wartości TLCO o co najmniej 15%,</li> <li>lub</li> <li>– spadek wartości FVC o co najmniej 5% oraz progresję włóknienia płuc w badaniu TKWR,</li> <li>lub</li> <li>– spadek wartości FVC o co najmniej 5% oraz nasilenie objawów klinicznych,</li> <li>lub</li> <li>– progresję włóknienia płuc w badaniu TKWR oraz nasilenie objawów klinicznych,</li> </ul> <p>pomimo stosowania leczenia uznanego za odpowiednie lub rekomendowanego dla danej postaci ILD, jeśli jego zastosowanie nie jest przeciwwskazane oraz nie istnieją ograniczenia dotyczące jego stosowania, które stosowane było przez okres co najmniej 3–6 miesięcy lub krócej w przypadku nietolerancji lub działań niepożądanych, lub w razie braku odpowiedniego lub rekomendowanego leczenia bezpośrednio po stwierdzeniu fenotypu postępującego włóknienia</p> <p>lub</p> <p>b) zmiany o typie włóknienia w badaniu TKWR zajmują co najmniej 10% objętości płuc oraz wartość FVC stanowi &lt; 70% wartości należnej,</p> <p>lub</p> <p>c) zmiany o typie włóknienia w badaniu TKWR zajmują co najmniej 20% objętości płuc.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> |
| <b>Określenie czasu leczenia w programie</b>   | <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu przedstawionymi w punkcie 3.</p> <p>W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.</p> <p>W przypadku przerwy w leczeniu wynoszącej 6 miesięcy i więcej, schemat monitorowania (kolumna III pkt 2 podpunkty 1-4) należy ponowić jak w przypadku pacjentów rozpoczynających terapię.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Kryteria wyłączenia z programu lekowego</b> | <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) brak skuteczności terapii definiowany jako bezwzględne obniżenie FVC o co najmniej 10% w ciągu pierwszych 12 miesięcy (<math>\pm 3</math> miesiące) leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |



|                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 | <p>(<math>\pm 3</math> miesiące), potwierdzone w dwóch badaniach spirometrycznych wykonanych w odstępie co najmniej 2 tygodni;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</li> <li>okres ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego lub Zespołu Koordynacyjnego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego;</li> <li>w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, w przypadku spełnienia przez pacjenta kryterium braku adekwatnej odpowiedzi określonej w pkt. 3.1, jeśli w opinii lekarza prowadzącego przerwanie terapii może zagrażać zdrowiu i życiu pacjenta, a jednocześnie brak jest innej refundowanej terapii, jaką pacjent mógłby być skutecznie leczony, lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia nintedanibem lub tocilizumabem w programie lekowym. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie nintedanibem lub tocilizumabem w przypadku wystąpienia kryterium wyłączenia z programu określonego w pkt. 3.1 nie jest możliwe.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Kryteria ponownego włączenia do programu</b> | <p><b>4. Kryteria ponownego włączenia do programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>pacjent, u którego leczenie nintedanibem lub tocilizumabem, zastosowane zgodnie z zapisami programu, zostało wstrzymane z powodu stabilizacji procesu chorobowego, może być ponownie włączony do programu bez kwalifikacji,</li> <li>do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta. Ponowne włączenie pacjenta do leczenia w programie nie wymaga wykonania badań kwalifikacyjnych. Decyzję o ponownym włączeniu podejmuje Zespół Koordynacyjny lub lekarz prowadzący,</li> </ol> <p>w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, w przypadku zaprzestania podawania substancji czynnej finansowanej w programie z powodu spełnienia przez pacjenta kryterium braku adekwatnej odpowiedzi określonego w pkt. 3.1, jeśli w opinii lekarza prowadzącego brak terapii może zagrażać zdrowiu i życiu pacjenta z powodu szybszej progresji choroby, a jednocześnie brak jest innej refundowanej terapii, jaką pacjent mógłby być skutecznie leczony, lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych lub Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Chorób Śródmiąższowych Płuc o wyrażenie zgody na ponowne włączenie pacjenta do programu lekowego. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego ponowne zastosowanie substancji czynnej, podczas leczenia którą stwierdzono brak adekwatnej odpowiedzi w przeszłości, nie jest możliwe.</p>                                                                                                                                            |
| <b>Dawkowanie</b>                               | <p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p><b>1.1. Nintedanib</b></p> <p>Maksymalna dawka dobową nintedanibu to 300 mg.</p> <p>W przypadku pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową, u których mykofenolan mofetylu jest dobrze tolerowany i nie jest przeciwwskazany, nintedanib należy podawać w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu w rekomendowanej dawce. Mykofenolan mofetylu, jeśli jest dobrze tolerowany i nie jest przeciwwskazany, powinien być kontynuowany także po wstrzymaniu terapii nintedanibem.</p> <p>Decyzja o leczeniu nintedanibem w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym lub lekami cytotoksycznymi lub klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby lub lekami biologicznymi lub innymi lekami będącymi inhibitorami kinaz, które są wskazane i wymagane u danego pacjenta z uwagi na układową chorobę tkanki łącznej, w tym twardzinę układową, zgodnie z rekomendacjami i aktualną wiedzą medyczną należy do lekarza reumatologa prowadzącego leczenie pacjenta z uwzględnieniem korzyści i ryzyka leczenia skojarzonego.</p> <p>Decyzja o leczeniu nintedanibem w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym lub lekami cytotoksycznymi lub klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby lub lekami biologicznymi lub innymi lekami będącymi inhibitorami kinaz, które jest wskazane i uznane za odpowiednie u danego pacjenta zgodnie z rekomendacjami lub aktualną wiedzą medyczną z uwagi na chorobę śródmiąższową płuc, należy do lekarza pulmonologa prowadzącego leczenie pacjenta z uwzględnieniem korzyści i ryzyka leczenia skojarzonego.</p> <p>U pacjentów, u których leczenie mykofenolanem mofetylu nie jest dobrze tolerowane lub jest przeciwwskazane oraz leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi nie jest wskazane lub jest przeciwwskazane lub nie jest dobrze tolerowane, nintedanib zgodnie z decyzją lekarza reumatologa lub pulmonologa prowadzącego leczenie, może być podawany w monoterapii</p> |



|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | <p><b>1.2. Tocilizumab</b></p> <p>Tocilizumab w postaci dożylniej należy podawać we wlewie dożylnym co 4 tygodnie w dawce nie większej niż 8 mg/kg masy ciała.</p> <p>Zalecana maksymalna dawka tocilizumabu w postaci podskórnej wynosi 162 mg, podawane podskórnie raz w tygodniu.</p> <p>Ewentualne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu między podaniami leku prowadzone zgodnie z aktualną wiedzą medyczną lub rekomendacjami.</p> <p>W sytuacjach szczególnych, za zgodą Zespołu Koordynacyjnego, dopuszcza się możliwość prowadzenia terapii skojarzonej tocilizumab + nintedanib.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania</b></p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b> | <p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oznaczenie wartości odczynu Biernackiego (OB) (do decyzji lekarza);</li> <li>2) oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>3) badanie morfologii krwi z rozmazem (u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem wraz z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz limfocytów);</li> <li>4) oznaczenie stężenia kreatyniny/GFR w surowicy;</li> <li>5) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy;</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz aminotransferazy alaninowej (AlAT);</li> <li>7) oznaczenie stężenia NT-proBNP (do decyzji lekarza) – dotyczy kwalifikacji do leczenia SSc-ILD;</li> <li>8) oznaczenie stężenia czynnika reumatoidalnego RF – dotyczy kwalifikacji do leczenia PF-ILD;</li> <li>9) oznaczenie miana p/ciał aCCP (dotyczy kwalifikacji do PF-ILD);</li> <li>10) oznaczenie miana p/ciał c-ANCA i p-ANCA (dotyczy kwalifikacji do PF-ILD);</li> <li>11) oznaczenie miana p/ciał przeciwdądrowych (ANA) met. IF;</li> <li>12) oznaczenie profilu ANA obejmującego min. anty-Scl-70, przeciwciała antycentromerowe i przeciwko polimerazie RNA III - dotyczy kwalifikacji do leczenia SSc-ILD lub przy dodatnim mianie ANA;</li> <li>13) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</li> <li>14) badanie kapilaroskopowe – dotyczy kwalifikacji do leczenia SSc-ILD;</li> <li>15) badanie elektrokardiograficzne (EKG);</li> <li>16) badanie ECHO serca;</li> <li>17) badanie spirometryczne (maksymalnie do 3 m-cy przed kwalifikacją);</li> <li>18) badanie wskaźnika transferu płucnego dla CO (TLco) (maksymalnie do 3 m-cy przed kwalifikacją);</li> <li>19) badanie TK wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej (TKWR) (maksymalnie do 12 m-cy przed kwalifikacją);</li> <li>20) badanie gazometrii krwi lub pulsoksymetria;</li> <li>21) konsultacja pulmonologiczna lub reumatologiczna (do decyzji lekarza);</li> <li>22) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</li> <li>23) dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia tocilizumabem: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów;</li> </ol> </li> <li>24) dodatkowo w przypadku kwalifikacji do leczenia nintedanibem: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy,</li> <li>b) oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT),</li> <li>c) oznaczenie wskaźnika INR.</li> </ol> </li> </ol> |
| <b>Monitorowanie leczenia</b>                | <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) badanie morfologii krwi z rozmazem (u pacjentów leczonych tocilizumabem wraz z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów);</li> <li>b) oznaczenie stężenia kreatyniny/GFR w surowicy;</li> <li>c) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) oraz aminotransferazy alaninowej (AlAT);</li> <li>d) dodatkowo w przypadku leczenia nintedanibem: <ul style="list-style-type: none"> <li>– oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy,</li> </ul> </li> </ol> </li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>– oznaczenie wskaźnika INR,</li> <li>– oznaczenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT);</li> </ul> <p>e) dodatkowo w przypadku leczenia tocilizumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów.</li> </ul> <p>Wymienione badania powinny być wykonywane po 1 miesiącu (<math>\pm 15</math> dni), po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) i po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od rozpoczęcia leczenia nintedanibem lub po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) i po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od rozpoczęcia leczenia tocilizumabem.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe należy powtarzać po każdych kolejnych 6 miesiącach (<math>\pm 3</math> miesiące).</p> <p>2) badania czynnościowe układu oddechowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) badanie spirometryczne;</li> <li>b) badanie wskaźnika transferu płucnego dla CO (TLco);</li> <li>c) badanie gazometrii krwi lub pulsoksymetria (do decyzji lekarza).</li> </ul> <p>Wymienione badania powinny być wykonywane po każdych 12 miesiącach (<math>\pm 3</math> miesiące) od rozpoczęcia leczenia.</p> <p>3) badanie obrazowe płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) badanie TKWR klatki piersiowej.</li> </ul> <p>Badanie należy wykonać po 12 miesiącach (<math>\pm 3</math> miesiące) od rozpoczęcia leczenia. W przypadku kontynuacji leczenia w programie, decyzja o terminie kolejnego badania należy do lekarza prowadzącego.</p> <p>4) badania układu krążenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) badanie elektrokardiograficzne (EKG) po każdych 6 miesiącach (<math>\pm 3</math> miesiące) od rozpoczęcia leczenia;</li> <li>b) badanie ECHO serca po każdych 12 miesiącach (<math>\pm 3</math> miesiące) od rozpoczęcia leczenia.</li> </ul> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o w/w kryteria oraz ocenę stanu klinicznego pacjenta dokonywaną przez Zespół Koordynacyjny co 12 miesięcy. Dane gromadzone są w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych i analizowane przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych który podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym chorych na chorobę śródmiąższową płuc w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej lub Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Chorób Śródmiąższowych Płuc, który podsumowuje wyniki leczenia chorych na śródmiąższowe choroby płuc nie związane z chorobą układową tkanki łącznej na koniec każdego roku.</p> |
| <b>Monitorowanie programu</b> | <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźników skuteczności terapii zawartych w pkt.2;</li> </ol> <p>przekazywanie informacji sprawozdawczo rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Problem zdrowotny

**Zaburzenia układu oddechowego w innych układowych chorobach tkanki łącznej, ICD-10: J99.1**

**Twardzina układowa (SSc), ICD-10: M34**

##### Definicja

Śródmiąższowa choroba płuc w przebiegu twardziny układowej (SSc-ILD)

Śródmiąższowa choroba płuc jest powszechna w twardzinie układowej. We wczesnych badaniach autopsyjnych nawet u 100% pacjentów stwierdzono zajęcie miąższu. Aż 90% pacjentów będzie miało nieprawidłowości śródmiąższowe w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT), a 40–75% będzie miało zmiany w testach czynności płuc (PFT). Zajęcie miąższu płuc często pojawia się wcześniej po rozpoznaniu SSc, a 25% pacjentów rozwija klinicznie istotną chorobę płuc w ciągu 3 lat, określoną przez nieprawidłowości fizjologiczne, radiologiczne lub płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL). Czynniki ryzyka jej rozwoju obejmują pochodzenie etniczne Afroamerykanów, wynik skóry, poziomy kreatyniny i fosfokinazy kreatynowej w surowicy, niedoczynność tarczycy i zajęcie serca. Czynniki genetyczne, specyficzne wyniki serologiczne (przeciwciała skierowane przeciwko topoizomerazie i przeciwko komórkom śródbłonna przewidują obecność zajęcia płuc, a przeciwciała przeciwko centromerowi i przeciwko polimerazie RNA III są mniej związane z chorobą płuc) oraz typ choroby skóry (pacjenci z dcSSc mają większą częstość występowania choroby śródmiąższowej) wszystkie przyczyniają się. Predyktory ciężkiej restrykcyjnej choroby płuc (definiowanej na podstawie natężonej pojemności życiowej (FVC)  $\geq 50\%$  wartości należnej) obejmują pochodzenie etniczne Afroamerykanów, płeć męską, stopień nieprawidłowości fizjologicznych w momencie rozpoznania (FVC i pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO)) i młodszy wiek.

Źródło: Solomon 2013, PTD, <https://podyplomie.pl/medycyna/27065.rozpoznawanie-srodmiazszowych-chorob-pluc> (data dostępu: 28.07.2025 r.)

##### Epidemiologia

W Polsce na twardzinę układową choruje około 10 000 osób, natomiast w ciągu roku występuje 4–12 nowych zachorowań na milion mieszkańców. Twardzina układowa 3–4 razy częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. Zazwyczaj występuje pomiędzy 30. a 50. rokiem życia, jednak może rozpocząć się również u dzieci lub osób starszych.

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

Źródło: Źródło: AWA OT.4231.40.2021; <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/161333,twardzina-ukladowa> (data dostępu: 28.07.2025 r.)

##### Rokowanie

Twardzina układowa jest chorobą o przewlekłym, postępującym przebiegu, która prowadzi do niewydolności wielonarządowej, niepełnosprawności i przyczynia się do znacznego obniżenia jakości życia. Złożony i zróżnicowany obraz kliniczny twardziny układowej wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta i współpracy wielospecjalistycznej zarówno na etapie diagnozowania, jak i leczenia. Niezmiernie ważne są wczesne rozpoznanie, ocena zajęcia procesem chorobowym narządów wewnętrznych, identyfikacja chorych z ryzykiem wystąpienia powikłań narządowych, ocena dynamiki i aktywności choroby oraz wdrożenie optymalnej terapii.

Choroba śródmiąższowa płuc w przebiegu twardziny układowej u wielu pacjentów może przebiegać łagodnie lub stabilnie i nie wymaga intensywnego leczenia. Terapię immunosupresyjną należy włączyć u 25–30% chorych ze śródmiąższową chorobą płuc, zwłaszcza we wczesnym, agresywnym okresie choroby, w przypadku progresji zmian w płucach oraz w zaawansowanej postaci choroby.

Najistotniejszym następstwem śródmiąższowej choroby płuc są zaburzenia wymiany gazowej. Progresja zmian śródmiąższowych może zatem prowadzić do pogłębiającej się niewydolności oddechowej, a w konsekwencji do zgonu.

Wykazano, że rozległość zmian skórnych koreluje z ryzykiem wystąpienia zmian w narządach wewnętrznych i związanych z nimi ogólnym rokowaniem. W związku z powyższym ocena zmian skórnych jest podstawowym elementem oceny pacjenta z twardziną układową, istotnym zarówno z punktu widzenia praktyki klinicznej, jak i badań naukowych.

Źródło: AWA OT.4231.40.2021

### 3.2. Liczebność populacji

#### Dane NFZ

Zgodnie z danymi NFZ w okresie 2022 r. – I poł. 2025 r. odnotowano odpowiednio od 11 do 96 pacjentów z SSc-ILD, którzy stosowali nintedanib w ramach programu lekowego B.135.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 3. Liczba pacjentów, u których podano nintedanib w programie B.135, ograniczona do pacjentów z rozpoznaniem SSc-ILD (kody J99.1 oraz M34). [Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ]**

| Pacjenci (unikalne numery PESEL)                                                        | 2022 <sup>^</sup> | 2023 | 2024 | 2025* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------|------|-------|
| <b>NITENDANIBUM – O – doustnie (oral, per mouth), kod produktu:<br/>5.08.09.0000143</b> | 11                | 62   | 96   | 75    |

<sup>^</sup> Dane od 26.09.2022 r. do 31.12.2022 r.

\* Dane od 01.01.2025 r. do 17.04.2025 r.

#### Opinie ekspertów klinicznych

W celu uzyskania informacji dotyczących liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji w ocenianych wskazaniach.

**Tabela 4. Szacowana przez ekspertów klinicznych liczebność populacji docelowej**

| Wskazanie                                                            | Oszacowanie                                                                         | prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska<br>Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii | prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Kucharz<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Śródmiąższowa choroba płuc w przebiegu twardziny układowej (SSc-IDL) | Obecna liczba chorych w Polsce                                                      | 35-75% z ok. 5400 chorych na Twardzinę układową (SSc)                                     | ok. 2000                                                                                   |
|                                                                      | Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce                                      | 0,6-1,2%                                                                                  | ok. 150                                                                                    |
|                                                                      | Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją | 5-10% z ok. 5400 chorych na Twardzinę układową (SSc)                                      | 40%                                                                                        |

| Wskazanie | Oszacowanie                                           | prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska<br>Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Kucharz<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii                                                                                                                                                                                  |
|-----------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi | <p>Oszacowanie własne na podstawie własnych doświadczeń oraz dostępnego piśmiennictwa.</p> <p>1. Kanecki K et al. Incidence and prevalence of Systemic Sclerosis (SSC) in Poland – differences between rural and urban regions. <i>Annals of Agricultural and Environmental Medicine</i>. 2017; 24:7</p> <p>2. Bergamasco A et al. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. <i>Clinical Epidemiology</i>. 2019; 11: 257-273</p> <p>3. Baird M et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. <i>Rheumatology</i>. 2021; 60: 3121-3133.</p> | <p>Wykład prof. Marka Brzosko z 2023 r., własny szacunek zakładający zachorowalność 8/100 000/rok</p> <p>Raport: Twardzina układowa ze szczególnym uwzględnieniem choroby śródmiąższowej płuc w Polsce. <i>Epidemiologia w latach 2008-2018</i>.</p> <p>Własny szacunek</p> |

## 4. Interwencja oceniana

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Zlecenie MZ dotyczy substancji czynnej tocilizumab. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. ze środków publicznych w Polsce refundowany jest tocilizumab (produkty lecznicze RoActemra oraz Tyenne) w ramach programów lekowych B.33 oraz B.75.

**Tabela 5. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających tocilizumab**

| Produkt                 | RoActemra                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tyenne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Refundowane prezentacje | <ul style="list-style-type: none"> <li>RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml</li> <li>RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 20 ml</li> <li>RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml</li> <li>RoActemra 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tyenne, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml</li> <li>Tyenne, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml</li> <li>Tyenne, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 4 ml</li> <li>Tyenne, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. po 0,9 ml</li> <li>Tyenne, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 wstrzyk.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Kod ATC                 | L04AC07, leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Substancja czynna       | tocilizumab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Droga podania           | Infuzja dożylna/ podanie podskórne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Dawkowanie              | <p>Przedstawione w ChPL dawkowania różnią się w zależności od wskazania. Dla RZS oraz MIZS zalecane dawki wynoszą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie. Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję.</li> <li>8 mg/kg, podawana raz na dwa tygodnie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 12 mg/kg podawana raz na dwa tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg.</li> </ul> <p>Zalecane dawkowanie w leczeniu COVID-19 to pojedynczy, 60-minutowa infuzja dożylna w dawce 8 mg/kg mc u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym i wymagających tlenoterapii uzupełniającej lub wentylacji mechanicznej, patrz punkt 5.1. Jeśli kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe nasila się lub nie ulegną poprawie po podaniu pierwszej dawki, można podać jedną dodatkową infuzję produktu leczniczego Tyenne w dawce 8 mg/kg mc. Odstęp pomiędzy dwoma infuzjami powinien wynosić co najmniej 8 godzin. U pacjentów o masie ciała &gt;100 kg nie zaleca się stosowania dawki większej niż 800 mg na infuzję.</p> <p>Zalecana dawka w leczeniu CRS jest podawana w 60-minutowej infuzji dożylną i wynosi 8 mg/kg mc. u pacjentów o masie ciała ≥30 kg lub 12 mg/kg mc. u pacjentów o masie ciała &lt;30 kg. Produkt leczniczy Tyenne może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami.</p> <p>W przypadku braku klinicznej poprawy w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów CRS po podaniu pierwszej dawki, można podać maksymalnie 3 dodatkowe dawki produktu leczniczego Tyenne. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien</p> | <p>Przedstawione w ChPL dawkowania różnią się w zależności od wskazania.</p> <p>Dla RZS zalecana dawka wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie. Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję.</p> <p>Zalecana dawka wynosi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dla uMIZS u dzieci w wieku od 2 lat wynosi 8 mg/kg mc., podawana raz na 2 tygodnie u pacjentów o masie ciała ≥30 kg, lub 12 mg/kg mc. podawana raz na 2 tygodnie u pacjentów o masie ciała &lt;30 kg. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę na podstawie masy ciała pacjenta. Dawka może być zmieniona wyłącznie na podstawie zaistniałych zmian masy ciała pacjenta.</li> <li>Dla wMIZS u dzieci w wieku od 2 lat wynosi 8 mg/kg mc., podawana raz na 2 tygodnie u pacjentów o masie ciała ≥30 kg, lub 12 mg/kg mc. podawana raz na 2 tygodnie u pacjentów o masie ciała &lt;30 kg. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę na podstawie masy ciała pacjenta. Dawka może być zmieniona wyłącznie na podstawie zaistniałych zmian masy ciała pacjenta.</li> </ul> <p>Zalecane dawkowanie w leczeniu COVID-19 to pojedynczy, 60-minutowa infuzja dożylna w dawce 8 mg/kg mc u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym i wymagających tlenoterapii uzupełniającej lub wentylacji mechanicznej, patrz punkt 5.1. Jeśli kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe nasila się lub nie ulegną poprawie po podaniu pierwszej dawki, można podać jedną dodatkową infuzję produktu leczniczego Tyenne w dawce 8 mg/kg mc. Odstęp pomiędzy dwoma infuzjami powinien wynosić co najmniej 8 godzin. U pacjentów o masie ciała &gt;100 kg nie zaleca się stosowania dawki większej niż 800 mg na infuzję.</p> <p>Zalecana dawka w leczeniu CRS jest podawana w 60-minutowej infuzji dożylną i wynosi 8 mg/kg mc. u</p> |



|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | <p>wynosić co najmniej 8 godzin. Dawki przekraczające 800 mg na wlew nie są zalecane u pacjentów z CRS. W przypadku podania podskórnego zalecane dawki wynoszą 162 mg, raz w tygodniu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>pacjentów o masie ciała <math>\geq 30</math> kg lub 12 mg/kg mc. u pacjentów o masie ciała <math>&lt; 30</math> kg. Produkt leczniczy Tyenne może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami.</p> <p>W przypadku podania podskórnego zalecane dawki wynoszą 162 mg, raz w tygodniu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Wskazania zarejestrowane</b> | <p><b>Wskazania zarejestrowane dla wszystkich dostępnych prezentacji</b></p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</u></p> <p>Produkt leczniczy RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym RZS o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX.</li> <li>w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF).</li> </ul> <p>Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.</p> <p>Wykazano, że produkt leczniczy RoActemra zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z MTX.</p> <p><u>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym (uMIZS)</u></p> <p>Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany w leczeniu czynnego uMIZS u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi. Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u pacjentów, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX.</p> <p><u>Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (wMIZS)</u></p> <p>Produkt leczniczy RoActemra w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu wMIZS (czynnik reumatoidalny pozytywny lub negatywny oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX. Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u pacjentów, u których kontynuowanie leczenia MTX nie jest wskazane.</p> <p><b>Wskazania zarejestrowane dla wybranych prezentacji</b></p> <p><u>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</u></p> <p>Choroba koronawirusowa 2019 (COVID-19).</p> <p>Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany w leczeniu COVID-19 u osób dorosłych otrzymujących kortykosteroidy o działaniu układowym i wymagających tlenoterapii uzupełniającej lub wentylacji mechanicznej.</p> <p>Zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS)</p> <p>Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego lub zagrażającego</p> | <p><b>Wskazania zarejestrowane dla wszystkich dostępnych prezentacji</b></p> <p>Produkt leczniczy Tyenne, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas MTX.</li> <li>w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF).</li> </ul> <p>U tych pacjentów produkt leczniczy Tyenne może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub jeśli kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.</p> <p>Wykazano, że tocilizumab zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej podczas podawania w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p>Produkt leczniczy Tyenne jest wskazany w leczeniu czynnego, uogólnionego, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) u dzieci w wieku od 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Produkt leczniczy Tyenne może być podawany</p> <p>w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u pacjentów, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX.</p> <p>Produkt leczniczy Tyenne w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS; czynnik reumatoidalny pozytywny lub negatywny oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca) u dzieci w wieku od 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.</p> <p>Produkt leczniczy Tyenne może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub jeśli kontynuacja leczenia MTX nie jest wskazana.</p> <p><b>Wskazania zarejestrowane dla wybranych prezentacji</b></p> <p><u>Tyenne 20 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</u></p> <p>Produkt leczniczy Tyenne jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego lub zagrażającego życiu zespołu uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS), indukowanego limfocytami T zawierającymi chimeryczny receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor, CAR) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat.</p> <p>Produkt leczniczy Tyenne jest wskazany w leczeniu choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19) u dorosłych pacjentów otrzymujących kortykosteroidy o działaniu układowym i wymagających tlenoterapii uzupełniającej lub wentylacji mechanicznej.</p> <p><u>Tyenne 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</u></p> |



|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | <p>życiu CRS indukowanego terapią komórkami T zawierającymi chimeryczny receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor, CAR) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 2 lat.</p> <p><u>Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce oraz roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym</u></p> <p>Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ang. giant cell arteritis, GCA).</p> <p>Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany w leczeniu GCA u dorosłych pacjentów.</p>                                                                                                                                                                                                     | <p>Produkt leczniczy Tyenne jest wskazany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (OIZT) u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Tyenne 162 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.</u></p> <p>Produkt leczniczy Tyenne jest wskazany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (OIZT) u dorosłych pacjentów.</p> |
| <b>Zakres wskazań objętych refundacją</b>           | <p>tocilizumab (produkty lecznicze RoActemra oraz Tyenne) w ramach programu lekowego B.33 we wskazaniach reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), a w ramach programu B.75 we wskazaniu olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>        | <p>Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mIL-6R), zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczonym przez sIL-6R i mIL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Podmiot odpowiedzialny dla leku oryginalnego</b> | <p>Roche Registration Limited<br/>6 Falcon Way<br/>Shire Park<br/>Welwyn Garden City<br/>AL7 1TW<br/>Wielka Brytania</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | nd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Dopuszczenie do obrotu</b>                       | <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: dla produktu leczniczego Roactemra: 16 stycznia 2009.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | nd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Należy zwrócić uwagę na rozbieżności w decyzjach dot. rejestracji leku. Zgodnie z dokumentem EMA/495627/2023 z 13 października 2023 r. firma Roche Registration GmbH wycofała wniosek o stosowanie produktu RoActemra w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc, ponieważ dane dotyczące skuteczności nie zostały uznane przez Agencję za wystarczające do zatwierdzenia stosowania produktu RoActemra w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową. Jednocześnie należy mieć na uwadze, iż tocilizumab (Actemra) został zarejestrowany do stosowania w SSc-ILD przez FDA w 2021 r.

Jako uzasadnienie wskazano spowalnianie procesu utraty wydolności płucnej u pacjentów z SSc-ILD.

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Wcześniejsze oceny Agencji dotyczyły finansowania tocilizumabu w ramach programu lekowego B.33 we wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), a w ramach programu B.75 we wskazaniu olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA). Tocilizumab nie był oceniany przez Agencję w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc w przebiegu twardziny układowej (SSc-IDL).

## 5. Opinie ekspertów

W ramach prac nad raportem otrzymano opinie od 2 ekspertów klinicznych Konsultant Krajowej prof. dr hab. Brygidy Kwiatkowskiej oraz Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie reumatologii prof. dr hab. n. med. Eugeniusza Kucharza. W opiniach wskazano na odmienne mechanizmy działania nintedanibu i tocilizumabu, co może wiązać się z jednoczesnym stosowaniu obu leków przez pacjentów. Jednocześnie prof. Kwiatkowska wskazała, że tocilizumab oraz rytuksymab są obecnie stosowane u części pacjentów w ramach JGP oraz RDTL.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do stosowania tocilizumabu w leczeniu SSc-ILD w ramach programu lekowego B.135 – w przypadkach innych niż określone w ChPL**

| Pytanie                                            |                                                      | prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska<br>Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii                                                                             | prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Kucharz<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aktualnie stosowane technologie medyczne           |                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mykofenolan mofetylu</li> <li>Cyclofosfamid</li> <li>Rituximab</li> <li>Tocilizumab</li> </ul>                                 | <p>Nintedanid w programie B.135</p> <p><i>Ze względu na odmienny mechanizm działania nintedanidu nie można w pełni porównać do tocilizumabu. Tocilizumab jest lekiem hamującym zapalenie prowadzące do zwłóknienia a nintedanid lekiem antyfibrotycznym (hamującym włóknienie pozapalne). Oczywiście oba procesy mogą toczyć się jednocześnie. Należy więc przyjąć, że tocilizumab nie ma odpowiednika</i></p> |
| Odsetek pacjentów stosujących wskazane technologie | aktualnie                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mykofenolan mofetylu: 90%</li> <li>Cyclofosfamid: 10%</li> <li>Rituximab 2%</li> <li>Tocilizumab 2%</li> </ul>                 | Nie wskazano                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                    | w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mykofenolan mofetylu: 80%</li> <li>Cyclofosfamid: 10%</li> <li>Rituximab: 2%</li> <li>Tocilizumab: 2%</li> </ul>               | Nie wskazano                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Technologia najtańsza                              |                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mykofenolan mofetylu</li> <li>Cyclofosfamid</li> </ul>                                                                         | Nie wskazano                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Technologia najskuteczniejsza                      |                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Rituximab</li> <li>Tocilizumab</li> </ul>                                                                                      | Nie wskazano                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Istotny klinicznie punkt końcowy                   |                                                      | Poprawa lub utrzymanie się wartości FVC przed włączeniem do terapii tocilizumabem                                                                                     | Znaczne zwolnienie ubytku nasilonej pojemności życiowej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Minimalna różnica odczuwalna przez chorego         |                                                      | Brak pogorszenie wartości FVC o co najmniej 10% w porównaniu do wartości przez włączeniem terapii tocilizumabem w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia tocilizumabem | Opóźniony rozwój duszności wysiłkowej, percepcja chorego zależy od wielu czynników i może być zróżnicowana, ale wyniki pomiarów są obiektywne.                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                     | prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska<br>Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Kucharz<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy dodanie tocilizumabu może skutkować zwiększeniem liczby wszystkich pacjentów włączonych do programu lekowego? Proszę o wskazanie czy tocilizumab będzie przejmował udziały od nintedanibu i jeśli tak to o ile procent. | Aktualnie Tocilizumab jest stosowany i refundowany w ramach RDRL. Proces włóknienia rozpoczyna się od procesu zapalnego w płucach. Tocilizumab jest lekiem działającym na proces zapalny a nie na dokonane włóknienie, na które działa nintedanib. Leki te u wielu pacjentów są stosowane jednocześnie bo to ratuje życie pacjentom zatrzymując lub spowalniając nieodwracalny proces włóknienia doprowadzając do konieczności wykonania przeszczepu płuc lub zgonu pacjenta. | Ze względu na małą liczbę chorych, przewiduję zwiększenie liczby chorych leczonych oba lekami o ok. 10-15%, w tym będą chorzy przejęci od planowanej terapii nintedanibem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Proszę o wskazanie jakie jest preferowane leczenie u pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową, w szczególności w grupie z kodem J99.1.                                                          | Skutecznym lekiem pierwszego rzutu w chorobach reumatycznych w grupie J99.1 jest mykofenolan mofetylu, poza twardziną układową można stosować azatioprynę. We wszystkich chorobach reumatycznych tej grupy stosuje się rytuximab i cyklofosfamid                                                                                                                                                                                                                              | We wcześniejszych stadiach zajęcia płuc lub przewlekłym odczynem zapalnym preferowany jest tocilizumab, w bardziej zaawansowanych z dominacją włóknienia – nintedanib.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?                                                                                                            | Wczesne wykrywanie w Ośrodkach referencyjnych z możliwością wykonania wszystkich badań i konsultacji pulmonologicznej.<br>Konieczne jest opracowanie polskich wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia (aktualnie są w trakcie opracowywania)                                                                                                                                                                                                                            | Edukacja lekarzy rodzinnych, stała edukacja reumatologów. Od dawna postulowane jest wyodrębnienie ośrodków reumatologicznych o profilu reumatologiczno-internistycznym lub reumatologiczno-rehabilitacyjnym i zapewnienie im zróżnicowanego, adekwatnego finansowania.                                                                                                                                                                                                                               |
| Proszę wskazać jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?                                                                                                                               | Tocilizumab i Rytuksymab aktualnie jest stosowany w wielu ośrodkach w ratowaniu życia pacjentów i refundowany w ramach RDRL lub JGP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Dotarcie do chorych z zajęciem płuc powinno nastąpić odpowiednio wcześniej. Niestety część chorych trafia do leczenia w zaawansowanym stadium.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.                                                                                                               | Nie dostrzegam                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Nie przewiduje żadnych problemów specyficznie związanych z finansowaniem leczenia tocilizumabem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?                                                                                                     | Nie widzę żadnych nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją ocenianej technologii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Nie widzę istotnych możliwości nadużyć. Tocilizumab jest wskazany do leczenia (poza omawianym wskazaniem): nasilonego reumatoidalnego zapalenia stawów, olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i zespołu aktywacji makrofagów. Wszystkie te choroby są jednoznacznie odmienne od twardziny układowej z zajęciem płuc toteż nie przewiduję nadużyć w postaci „podciągania” innych chorób pod twardzinę układową, aby zastosować leczenie tocilizumabem. |
| Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?                                                                         | Wszyscy pacjenci, u których obserwuje się postępujące włóknienie, a którzy nie zareagowali na leki pierwszego rzutu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Chorzy na twardzinę układową z szybko postępującym włóknieniem płuc i nasilonym odczynem zapalnym                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?                                                                                  | Nie ma.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Na pewno przebieg twardziny układowej jest zróżnicowany i czasami trudny do przewidzenia, ale jeżeli wystąpi zajęcie płuc to prawie zawsze jest ono postępujące. Nie jestem w stanie określić subpopulację, która spełnia warunki włączenia do programu a jednocześnie już na wstępie można przewidywać braku odpowiedzi na leczenie.                                                                                                                                                                |
| Inne uwagi                                                                                                                                                                                                                  | Brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Brak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

### 6.1. Wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 28.07.2025 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne ([www.ptr.net.pl/](http://www.ptr.net.pl/)),
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc ([www.ptchp.pl/](http://www.ptchp.pl/)),
- European League Against Rheumatism ([www.eular.org/](http://www.eular.org/)),
- European Respiratory Society ([www.ersnet.org/](http://www.ersnet.org/)),
- British Society for Rheumatology (<https://www.rheumatology.org.uk/>)
- American College of Rheumatology (<https://learn.rheumatology.org/>)

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com. Poszukiwano najnowszych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych przy zastosowaniu słów kluczowych: śródmiąższowa choroba płuc, twardzina układowa, interstitial lung disease, systemic sclerosis, SSc-ILD.

W wyniku wyszukiwania włączono 3 dokumenty opisujące wytyczne leczenia SSc-ILD: EULAR 2024, ACR 2023 oraz BSR 2024.

Opis wytycznych został w większości ograniczony do zaleceń odnoszących się do zastosowania TOC w ocenianym wskazaniu. W wytycznych wskazano, iż tocilizumab należy rozważyć jako opcję leczenia w 1. lub 2. linii. Należy także zwrócić uwagę, iż zalecenia były warunkowe (ACR 2023), bądź oparte na dowodach niższej jakości w porównaniu do pozostałych interwencji (EULAR 2024). W wytycznych brytyjskich (BSR 2024) w ramach pierwszej linii TOC jest zalecany do stosowania w przypadku uogólnionej postaci twardziny układowej, natomiast w ramach drugiej linii został wymieniony obok rytuksymabu jako jedna z opcji ratunkowych w ramach terapii immunomodulującej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej**

| Organizacja, rok (kraj/region)                                                                                                                                                            | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>EULAR 2024 (Europa)</b><br>Konflikt interesów: wszyscy autorzy przedstawili szczegółowe opisy dotyczące konfliktu interesów<br>Źródło finansowania: EULAR recommendation grant QoC 010 | <b>Aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia twardziny układowej</b><br><u>W leczeniu SSc-ILD:</u><br>Mykofenolan mofetylu (MMF) (1A), cyclofosfamid (1A) lub rituximab (1A) powinny zostać rozważone<br><i>[Poziom dowódów: 1a, Siła rekomendacji: A, Poziom zgodności: 8,1 (SD=2,8), % zgody z rekomendacją &lt;8: 88%].</i><br>Należy rozważyć stosowanie nintedanibu w monoterapii lub w skojarzeniu z MMF<br><i>[Poziom dowódów: 1a, Siła rekomendacji: A, Poziom zgodności: 8,5 (SD=2,5), % zgody z rekomendacją &lt;8: 84%].</i><br>Należy rozważyć zastosowanie <b>tocilizumabu</b><br><i>[Poziom dowódów: 1b, Siła rekomendacji: B, Poziom zgodności: 7,8 (SD=2,8), % zgody z rekomendacją &lt;8: 76%].</i><br><br><u>Poziom dowódów:</u> 1a – dowody z metaanaliz RCT; 1b – dowody z co najmniej 1 RCT; 2 – dowody z co najmniej 1 quasi-eksperymentalnego badania klinicznego; 3 – dowody z badania opisowego 4 – dowody z raportów lub opinii ekspertów i/lub praktyki klinicznej autorytetów w danej dziedzinie; 5 – bd.<br><u>Siła rekomendacji:</u> A – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1; B – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1; C – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 3 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1 lub 2; D – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 2 lub 3. |
| <b>ACR 2023 (USA)</b><br>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów<br>Źródło finansowania: nie przedstawiono                                                          | <b>Wytyczne dotyczące leczenia choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami reumatologicznymi</b><br>Tocilizumab jest zalecany warunkowo jako 1. linia leczenia u pacjentów z SSc-ILD.<br>W przypadku progresji pomimo zastosowania leczenia, tocilizumab jest warunkowo zalecany jako opcja w 2. linii.<br>Nie podano siły zaleceń i jakości dowodów.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Organizacja, rok<br>(kraj/region)                                                                                                               | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BSR 2024<br/>(Wielka Brytania)</b><br>Konflikt interesów:<br>część autorów<br>zgłosiła konflikt<br>interesów<br>Źródło finansowania:<br>brak | <p><b>Wytyczne dotyczące leczenia twardziny układowej</b></p> <p><u>Leczenie SSc-ILD:</u></p> <p>Mykofenolan mofetylu (MMF) jest zalecany jako leczenie pierwszego rzutu. Alternatywnie można zastosować rytuksymab i/lub cyklofosfamid w infuzji dożylniej (1B, 97%).</p> <p>Tocilizumab należy rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z wczesną postacią uogólnioną twardziny układowej (dcSSc), z podwyższonymi markerami zapalnymi i obecnością ATA, niezależnie od rozległości zmian ILD w tomografii komputerowej (1A, 92%).</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie podstawowe (MMF lub inny lek immunosupresyjny), należy rozważyć dodanie rytuksymabu lub tocilizumabu jako terapii ratunkowej o działaniu immunomodulującym (2C, 96%).</p> <p>Nintedanib jest zalecany w przypadku postępującego włóknienia płuc pomimo leczenia immunosupresyjnego, w zależności od tolerancji leku. Może być również rozważany jako leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z MMF w przypadku rozległego włóknienia (1B, 98%).</p> <p>W niektórych przypadkach wskazane jest skierowanie pacjenta do kwalifikacji do przeszczepienia płuc, jednak współistniejące choroby, w szczególności zajęcie przełyku, mogą ograniczać możliwość zakwalifikowania (2C, 96%).</p> <p><i>Sila zaleceń i jakości dowodów zgodnie z GRADE.</i></p> |

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania tocilizumabu we wskazaniu SSc-ILD przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.07.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych tocilizumab/tocilizumabum, Roactemra, Tyenne, interstitial lung disease, systemic sclerosis. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla tocilizumabu w ocenianym wskazaniu. W 2018 r. wstrzymano ocenę NICE w związku z przedstawionymi przez podmiot odpowiedzialny niejawnymi dokumentami.

7. Alternatywne technologie medyczne

Tabela 8. Zestawienie komparatorów

| Komparator                                          | Uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rytuksymab<br>Mykofenolan mofetylu<br>Cyklofosfamid | <p><u>Wytyczne kliniczne</u></p> <p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu SSc-ILD zalecane są przede wszystkim nintedanib, tocilizumab, rytuksymab oraz mykofenolan mofetylu. W wytycznych EULAR 2024 rekomendacje dotyczące stosowania TOC miały niższą siłę zaleceń w porównaniu do pozostałych leków.</p> <p><u>Opinia eksperta</u></p> <p>Prof. Brygida Kwiatkowska wskazała, że pacjenci obecnie poza nintedanibem stosują mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, rytuksymab oraz tocilizumab. „Aktualnie Tocilizumab jest stosowany i refundowany w ramach RDTL. Proces włóknienia rozpoczyna się od procesu zapalnego w płucach. Tocilizumab jest lekiem działającym na proces zapalny a nie na dokonane włóknienie, na które działa nintedanib. Leki te u wielu pacjentów są stosowane jednocześnie bo to ratuje życie pacjentom zatrzymując lub spowalniając nieodwracany proces włóknienia doprowadzając do konieczności wykonania przeszczepu płuc lub zgonu pacjenta”.</p> <p>Prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Kucharz wskazał, iż „Ze względu na odmienny mechanizm działania nintedanibu nie można w pełni porównać do tocilizumabu. Tocilizumab jest lekiem hamującym zapalenie prowadzące do zwłóknienia a nintedanib lekiem antyfibrotycznym (hamującym włóknienie pozapalne). Oczywiście oba procesy mogą toczyć się jednocześnie. Należy więc przyjąć, że tocilizumab nie ma odpowiednika”.</p> <p>Zgodnie z zapisami programu, leczenie tocilizumabem w przypadku części pacjentów dotyczy chorych z progresją choroby pomimo zastosowania mykofenolanu mofetylu lub cyklofosfamidu lub przeciwwskazań do ich zastosowania. W przypadku pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą w programie nie wskazano na konieczność wcześniejszego stosowania mykofenolan mofetylu lub cyklofosfamidu. W przypadku pacjentów z chorobą zaawansowaną cyklofosfamid i mykofenolan mofetylu są komparatorem dla tocilizumabu (standardowe terapie immunosupresyjne pierwszego lub drugiego rzutu w leczeniu śródmiąższowych chorób).</p> <p>Mając na uwadze opinie ekspertów oraz wytyczne kliniczne przyjęto, iż właściwym komparatorem w całej analizowanej populacji dla tocilizumabu jest rytuksymab, który obecnie podlega ocenie Agencji we wskazaniu pozarejestacyjnym w ramach programu lekowego B.135, w tym również w leczeniu SSc-ILD.</p> |



## 8. Wskazanie dowodów naukowych

### 8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Korzystano ponadto z wyszukiwarek internetowych (przegląd niesystematyczny), a także z referencji włączonych do analizy dowodów naukowych. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 30.07.2025 r.

Wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 12.1 niniejszego opracowania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Wyników wyszukiwania nie ograniczano względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

| Parametr           | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kryteria wyłączenia                                                                                                                                                |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja (P)      | Populacja pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia.                                                                                                                      |
| Interwencja (I)    | Tocilizumab.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia.                                                                                                                      |
| Komparator (C)     | Nie ograniczano.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | -                                                                                                                                                                  |
| Punkty końcowe (O) | Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki.                                                                                                                       |
| Rodzaj badania (S) | <ul style="list-style-type: none"><li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li><li>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li></ul> W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"><li>badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li><li>badania kliniczne jednoramienne,</li><li>badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li><li>serie przypadków i opisy przypadków.</li></ul> W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych | Niespełniające kryteriów włączenia.                                                                                                                                |
| Inne               | <ul style="list-style-type: none"><li>publikacje w pełnym tekście;</li><li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"><li>publikacje w postaci abstraktu lub listu;</li><li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li></ul> |

## 8.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono przegląd systematyczny Ghazipura 2023, w którym uwzględniono wyniki badań faSScinatę wraz z fazą przedłużoną (open-label), badanie focuSSced wraz z fazą przedłużoną (open-label) oraz analizą post-hoc. Tym samym odstąpiono od odrębnego przedstawiania wyników ww. badań.

**Tabela 10. Wyniki publikacji włączonych do przeglądu systematycznego**

| Badanie                                                                                                                          | Metodologia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ghazipura 2023</b><br><u>Źródło finansowania:</u><br><i>Nie wskazano</i><br><u>Konflikt interesów:</u><br><i>Nie wskazano</i> | <p><b>Cel opracowania:</b><br/>Ocena wpływu leczenia pacjentów z SSc-ILD tocilizumabem w zakresie punktów końcowych opracowanych przez panel ATS.</p> <p><b>Metodyka:</b><br/>Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> Medline, Embase oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci SSc-ILD.</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> tocilizumab (pacjenci stosowali TOC w dawce 162 mg raz w tygodniu w podaniu podskórnym).</p> <p><u>Komparatory:</u> placebo lub SoC</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT oraz badania prospektywne, wykluczano opisy oraz serie przypadków.</p> <p><b>Włączone badania:</b> Uwzględniono 5 publikacji: badanie faSScinatę wraz z fazą przedłużoną (open-label), badanie focuSSced wraz z fazą przedłużoną (open-label) oraz analizą post-hoc.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony</li> <li>Progresja choroby</li> <li>Zmiany parametrów wydolności oddechowej, w tym zmiana natężonej pojemności życiowej (FVC)</li> <li>Jako pośredni wskaźnik progresji choroby zastosowano zmodyfikowaną skalę Rodnana (mRSS), powszechnie wykorzystywaną w przebiegu twardziny układowej (SSc).</li> <li>parametry włóknienia płuc, takie jak ilościowy wskaźnik włóknienia płuc (QLF) oraz ilościowy wskaźnik śródmiąższowej choroby płuc (QILD).</li> <li>Jakość życia.</li> </ul> | <p><u>Wybrane wyniki</u></p> <p>Do najistotniejszych wyników w przeglądzie zaliczono śmiertelność oraz progresję choroby. Po 24 tygodniach nie stwierdzono istotnych różnic w śmiertelności pomiędzy grupą otrzymującą tocilizumab a grupą placebo (RR = 1,02; 95% CI: 0,07; 15,84). Podobne wyniki odnotowano po 48 tygodniach (RR = 1,02; 95% CI: 0,12; 8,94) oraz w okresie 48–96 tygodni (RR = 0,96; 95% CI: 0,14; 6,68).</p> <p>Progresję choroby oceniano na podstawie zmian w czynności płuc oraz pośrednio przy użyciu zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS). W porównaniu z placebo, spadek FVC względem wartości wyjściowej był mniejszy w grupie tocilizumabu po 24 tygodniach (MD = 118 ml; 95% CI: 31–205 ml), 48 tygodniach (MD = 241 ml; 95% CI: 124; 358 ml) oraz 96 tygodniach (faza open-label) (MD = 129 ml; 95% CI: 110; 141 ml). Podobne wyniki uzyskano dla odsetka szacowanej FVC — mniejszy spadek w grupie tocilizumabu dla średniej zmiany od wartości wyjściowej do 48 tygodnia (MD = 6,50%; 95% CI: 3,40; 9,50%) oraz mediany zmiany (różnica median = 3,40%; 95% CI: 0,40; 5,60%). Różnice te spełniały minimalne klinicznie istotne zmiany (MCID), co wskazuje na znaczenie kliniczne. Po 96 tygodniach różnica średniej zmiany FVC% nie była istotna statystycznie (MD = 1,75%; CI: –1,66; 5,16%; I<sup>2</sup> = 99,5%), grupa placebo również otrzymywała tocilizumab.</p> <p>Obserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść TOC w porównaniu do PLC w zakresie ryzyka spadku FVC% o ≥10% - było mniejsze w grupie tocilizumabu (RR = 0,34; CI: 0,13; 0,88), natomiast ryzyko wzrostu FVC% było wyższe (RR = 1,97; CI: 1,14; 3,42) po 48 tygodniach. Nie stwierdzono istotnych różnic po 96 tygodniach (faza open-label).</p> <p>W zakresie zmiany mRSS względem wartości wyjściowej odnotowane różnice nie były istotne statystycznie dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tyg. (MD = –1,57; 95% CI: –3,82; 0,69;) oraz 96 tyg. (MD = –0,20; 95% CI: –0,54; 0,15).</p> <p>Również na korzyść TOC wskazywały wyniki w zakresie wskaźników QILD<sup>3</sup> (wskaźnik do oceny całkowitego zaawansowania zmian śródmiąższowych w płucach ang. Quantitative Interstitial Lung Disease) oraz QLF<sup>4</sup> (wskaźnik ilościowy określający stopień włóknienia mięszu płucnego, ang. Quantitative Lung Fibrosis).</p> <p>Obejmowały one średnie zmiany od wartości wyjściowej do 48 tygodnia dla QILD-WL (MD = –3,30; 95% CI: –3,56; –3,04) i QLF-WL (MD = –1,20; 95% CI: –1,26; –1,14), a także różnice median dla QILD-WL (różnica median = –3,30; 95% CI: –4,30; –0,70) i QLF-WL (różnica median = –0,60; 95% CI: –1,20; –0,30).</p> <p>Ocena jakości życia na podstawie kwestionariuszy pacjentów wskazywała na brak istotnych statystycznie różnic dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni (faza zaślepienia).</p> <p><b>Zdarzenia niepożądane (AEs)</b></p> <p>W grupie tocilizumabu odnotowano mniejszą w porównaniu do placebo na 100 pacjento-lat w okresie 0–48 tygodni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>liczbę reakcji nadwrażliwości (MD = –3,80; CI: –5,32; –2,28),</li> <li>ogólnych AEs (MD = –44,10; CI: –54,84; –33,36),</li> <li>AEs prowadzących do przerwania leczenia (MD = –7,60; CI: –9,56; –5,64),</li> <li>ciężkich zakażeń (MD = –9,10; CI: –10,68; –7,52)</li> </ul> |

<sup>3</sup> Wyższe wartości QILD korelują z gorszą czynnością płuc (niższe FVC i DLCO) i wyższym ryzykiem śmierci lub przeszczepienia płuc (Yeo 2023).

<sup>4</sup> Wyższy QLF wiąże się z większym upośledzeniem funkcji płuc i większym zapotrzebowaniem na tlen

| Badanie | Metodologia | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         |             | <ul style="list-style-type: none"> <li>oraz ciężkich AEs ogółem (MD = -27,40; CI: -30,10; -24,70).</li> </ul> <p>Różnice na niekorzyść TOC obejmowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia (MD = 10,20; CI: 8,71; 11,69) oraz reakcje nadwrażliwości niezwiązanych z miejscem wstrzyknięcia (MD = 6,80; CI: 5,46; 8,14) na 100 pacjento-lat w okresie 48–96 tygodni.</p> <p><u>Ograniczenia</u></p> <p>Głównym ograniczeniem przeglądu był dobór punktów końcowych we włączonych badaniach (pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana w mRSS, natomiast dopiero drugorzędowe punkty dotyczyły przeżycia oraz oceny funkcjonowania płuc).</p> <p>Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż obecność ILD nie była uwzględniona w ramach kryteriów włączenia (w badaniu focuSSced u 65% uczestników stwierdzono obecność SSc-ILD na podstawie oceny obrazów CT wysokiej rozdzielczości), a charakterystyki pacjentów dotyczące nasilenia ILD nie były dostępne.</p> <p>Dodatkowo, z uwagi na agregację danych, nie było możliwości uwzględnienia błędu nieśmiertelnego czasu obserwacji (immortal time bias).</p> <p><u>Wnioski autorów</u></p> <p>Stosowanie TOC wiąże się z redukcją progresji choroby (w zakresie funkcjonowania płuc, zmian radiologicznych oraz pośrednio mRSS). Należy mieć jednak na uwadze, iż przedstawione wyniki opierają się na doniesieniach bardzo niskiej jakości, zatem ich interpretacja powinna być przeprowadzana z ostrożnością.</p> |

Skróty: AE's – zdarzenia niepożądane; CT – tomografia komputerowa; FVC - natężona pojemność życiowa; MCID – minimalna różnica istotna klinicznie, mRSS – zmodyfikowana skala Rodnana; SSc-ILD - Śródmiąższowa choroba płuc w przebiegu twardziny układowej.

### 8.3. Informacje dodatkowe

Należy zwrócić uwagę na rozbieżności w decyzjach dot. rejestracji leku. Zgodnie z dokumentem EMA/495627/2023 z 13 października 2023 r. firma Roche Registration GmbH wycofała wniosek o stosowanie produktu RoActemra w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc, ponieważ dane dotyczące skuteczności nie zostały uznane przez Agencję za wystarczające do zatwierdzenia stosowania produktu RoActemra w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową.

„Badania nie wykazały poprawy grubości skóry pacjentów, co było głównym miernikiem skuteczności leczenia twardziny układowej w badaniach. Chociaż z dalszych analiz wynikało, że produkt RoActemra może spowolnić proces pogarszania się wskaźnika FVC w porównaniu z placebo w podgrupie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc związaną z twardziną układową, istniało kilka wątpliwości co do tych wyników. Wątpliwości dotyczyły sposobu określania populacji docelowej oraz zaistnienia możliwości, że wyniki badania są wynikami przypadkowymi. Dlatego też w momencie wycofania wniosku zdaniem Agencji korzyści ze stosowania produktu RoActemra w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową nie przewyższały ryzyka”.

Jednocześnie należy mieć na uwadze, iż tocilizumab (Actemra) został zarejestrowany do stosowania w SSc-ILD przez FDA w 2021 r. Jako uzasadnienie wskazano spowalnianie procesu utraty wydolności płucnej u pacjentów z SSc-ILD.

### 8.4. Podsumowanie

Do niniejszego przeglądu, włączono 1 przegląd systematyczny z meta-analizą (Ghazipura 2023) dotyczący stosowania tocilizumabu w SSc-ILD, w którym uwzględniono wyniki badań faSScinate wraz z fazą przedłużoną (open-label), badanie focuSSced wraz z fazą przedłużoną (open-label) oraz analizą post-hoc. Tym samym odstąpiono od odrębnego przedstawiania wyników ww. badań.

Wyniki przeglądu wskazują na istotną statystycznie przewagę TOC nad PLC w redukcji progresji choroby (w zakresie funkcjonowania płuc, zmian radiologicznych oraz pośrednio mRSS). Należy mieć jednak na uwadze, iż przedstawione wyniki opierają się na doniesieniach bardzo niskiej jakości, zatem ich interpretacja powinna być przeprowadzana z ostrożnością.

Głównym ograniczeniem przeglądu był dobór punktów końcowych we włączonych badaniach (pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana w mRSS, natomiast dopiero drugorzędowe punkty dotyczyły przeżycia oraz oceny funkcjonowania płuc). Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż obecność ILD nie była uwzględniona w ramach kryteriów włączenia (w badaniu focuSSced u 65% uczestników stwierdzono obecność SSc-ILD na podstawie oceny obrazów CT wysokiej rozdzielczości), a charakterystyki pacjentów dotyczące nasilenia ILD nie były dostępne.

## 9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

### 9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Obecnie ze środków publicznych w Polsce pacjenci leczeni są w ocenianym wskazaniu w ramach programu lekowego B.135 nintedanibem.

Dodatkowo zgodnie z opinią prof. Brygidy Kwiatkowskiej Konsultant Krajowej w dziedzinie reumatologii pacjenci stosują także Mykofenolan mofetylu, Cyclofosamid, Rituximab oraz Tocilizumab.

„Tocilizumab i Rytuksymab aktualnie jest stosowany w wielu ośrodkach w ratowaniu życia pacjentów i refundowany w ramach RDTL lub JGP. [...] Proces włóknienia rozpoczyna się od procesu zapalnego w płucach. Tocilizumab jest lekiem działającym na proces zapalny a nie na dokonane włóknienie, na które działa nintedanib. Leki te u wielu pacjentów są stosowane jednocześnie bo to ratuje życie pacjentom zatrzymując lub spowalniając nieodwracalny proces włóknienia doprowadzając do konieczności wykonania przeszczepu płuc lub zgonu pacjenta”.

### 9.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

#### Kluczowe założenia

Ze względu na niepewność dotyczącą liczebności populacji docelowej w oszacowaniach uwzględniono 3 warianty, w których przyjęto alternatywne wartości liczebności populacji na podstawie danych NFZ oraz opinii eksperckich. Oszacowana przez prof. dr hab. n. med. Eugeniusza Kucharza liczebność zawierała się w zakresie podanym przez prof. dr hab. n. med. Brygidę Kwiatkowską, dlatego w oszacowaniach uwzględniono wartość minimalną i maksymalną z zakresu podanego przez prof. Kwiatkowską.

Oszacowania przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Koszt tocilizumabu przyjęto jako średnią arytmetyczną z 2024 r. na podstawie Komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych. W oszacowaniach nie uwzględniono kosztów podania, monitorowania leczenia, włączenia do programu oraz leczenia AE's.

Dawkowanie przyjęto na podstawie badań faSScinate oraz focuSSced, gdzie pacjenci przyjmowali TOC w dawce 162 mg w podaniu podskórnym raz w tygodniu. Mając na uwadze zapisy programu lekowego umożliwiające stosowanie TOC w postaci dożylniej oszacowano także dodatkowy wariant uwzględniający dawkę 8 mg/kg m.c.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Zestawienie danych wejściowych uwzględnionych w oszacowaniach**

| Parametr                        | Wartość                                                        | Źródło/Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Koszt za mg tocilizumabu</b> | Podanie podskórne: 3,07 PLN/mg<br>Podanie dożylne: 3,59 PLN/mg | Rozliczona wartość średnia za 1 mg tocilizumabu w podaniu podskórnym (kod 5.08.09.0000135) za rok 2024 r.<br>Rozliczona wartość średnia za 1 mg tocilizumabu w podaniu dożylnym (kod 5.08.09.0000072) za rok 2024 r.<br>Źródło: Komunikat DGL Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych od stycznia 2018 r. do grudnia 2024 r.                                                                                                                  |
| <b>Dawka tocilizumabu</b>       | Podanie podskórne: 162 mg/tydz.<br>Podanie dożylne: 8 mg/kg    | Źródło: Ghazipura 2023 - W badaniach klinicznych pacjenci stosowali TOC w dawce 162 mg raz w tygodniu.<br>Alternatywnie założono możliwość stosowania przez pacjentów postaci dożylniej. Mając na uwadze brak danych dotyczących masy ciała pacjentów w analizowanym stanie klinicznym przyjęto roczną dawkę dla pacjenta tożsamą z preparatem podawanym podskórnie.<br>Wynik takiego założenie skutkuje uwzględnieniem średniej masy ciała wynoszącej 81kg. |

| Parametr                                                                                                          | Wartość                                                | Źródło/Komentarz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Czas trwania terapii</b>                                                                                       | Ciągle przyjmowanie leku w rocznym horyzoncie czasowy. | Źródło: Ghazipura 2023<br>W badaniach klinicznych pacjenci stosowali TOC w do 96 tyg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Liczebność populacji</b>                                                                                       |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Wariant 1<br/>Liczebność pacjentów na podstawie liczby pacjentów obecnie leczonych w PL B.135 nintedanibem</b> | 150                                                    | W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia wiarygodnej prognozy liczebności populacji, przyjęto arbitralne założenie dot. liczebności pacjentów w 2025 r. (w perspektywie roku założono podwojenie liczby pacjentów, którzy przyjęli nintedanib w czasie od 01.01.2025 r. do 17.04.2025 r.) w oparciu o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów u których sprawozdano przyjęcie nintedanibu w programie lekowym B.135 (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.2). |
| <b>Wariant 2<br/>Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów min.</b>                                      | 270                                                    | Oszacowanie eksperta.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Wariant 3<br/>Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów maks.</b>                                     | 540                                                    | Oszacowanie eksperta.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

## Wyniki

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet – koszty tocilizumabu

| Wyniki          | Liczba pacjentów | Koszt roczny (podanie podskórne) | Koszt roczny (podanie dożylny) |
|-----------------|------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Wariant 1 [PLN] | 150              | 3 892 573,61                     | 4 551 902,04                   |
| Wariant 2 [PLN] | 270              | 7 006 632,49                     | 8 193 423,66                   |
| Wariant 3 [PLN] | 540              | 14 013 264,99                    | 16 386 847,33                  |

Wyniki przeprowadzonych oszacowań wskazują na dodatkowe wydatki płatnika publicznego w wysokości około 3,9 mln PLN w przypadku liczebności populacji pacjentów z SSc-ILD obecnie leczonych nintedanibem w programie B.135 oraz w zakresie od 7,0 do 14,0 mln PLN przy uwzględnieniu liczebności populacji na podstawie zakresu wskazanego przez ankietowanych ekspertów klinicznych. W przypadku stosowania postaci dożylniej ponoszone koszty TOC są wyższe o ok. 17% względem TOC podawanego podskórnie.

Główne ograniczenia analizy:

- Należy mieć na uwadze, iż oszacowane koszty mogą być przeszacowane ze względu na potencjalne oszczędności związane z leczeniem części pacjentów TOC w ramach JGP oraz RDTL, które nie zostały uwzględnione w oszacowaniach ze względu na brak danych.
- W oszacowaniach nie uwzględniono kosztów podania, monitorowania leczenia, włączenia do programu oraz leczenia AE's. Należy mieć jednak na uwadze, iż zgodnie z opinią prof. Brygidy Kwiatkowskiej nintedanib oraz tocilizumab mogą być przez pacjentów stosowane jednocześnie, ze względu na odmienne mechanizmy działania. W takim przypadku ww. koszty są już obecnie ponoszone przez płatnika. Dodatkowo, mając na uwadze, iż w uwzględnionych badaniach klinicznych pacjenci stosowali postać podskórną, prawdopodobnie koszty podania będą dotyczyły jedynie pierwszych podań leku, następnie pacjenci będą przyjmować lek samodzielnie (zgodnie z zapisami ChPL).
- Niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej. W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia wiarygodnej prognozy liczebności populacji, przyjęto arbitralne założenie dot. liczebności pacjentów w 2025 r. Dodatkowo ze względu na brak danych umożliwiających oszacowanie wariantu prawdopodobnego zdecydowano się przedstawić zakres dodatkowych wydatków z jakimi może wiązać się włączenie tocilizumabu do refundacji w ocenianym wskazaniu.



## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia

PLR2.4506.8.2025.4.SGÓ z dnia 30 maja 2025 r. (data wpływu do Agencji 13 lipca 2025 r.) na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji leków oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 164 z późn. zm.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych oraz opinii Rady Przejrzystości, w terminie wynikającym z ustawy o refundacji, w sprawie zastosowania tocilizumabu we wskazaniu pozarejestryjnym:

- w ramach programu lekowego B.135. „Leczenie pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc (ICD-10: D86, J67.0-J67.9, J84.1, J84.8, J84.9, J99.0, J99.1, M34)”.

### Problem zdrowotny

Śródmiąższowa choroba płuc jest powszechna w twardzinie układowej. We wczesnych badaniach autopsyjnych nawet u 100% pacjentów stwierdzono zajęcie miąższu. Aż 90% pacjentów będzie miało nieprawidłowości śródmiąższowe w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT), a 40–75% będzie miało zmiany w testach czynności płuc (PFT).

Twardzina układowa jest chorobą o przewlekłym, postępującym przebiegu, która prowadzi do niewydolności wielonarządowej, niepełnosprawności i przyczynia się do znacznego obniżenia jakości życia. Złożony i zróżnicowany obraz kliniczny twardziny układowej wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta i współpracy wielospecjalistycznej zarówno na etapie diagnozowania, jak i leczenia. Niezmiernie ważne są wczesne rozpoznanie, ocena zajęcia procesem chorobowym narządów wewnętrznych, identyfikacja chorych z ryzykiem wystąpienia powikłań narządowych, ocena dynamiki i aktywności choroby oraz wdrożenie optymalnej terapii.

Choroba śródmiąższowa płuc w przebiegu twardziny układowej u wielu pacjentów może przebiegać łagodnie lub stabilnie i nie wymaga intensywnego leczenia. Terapię immunosupresyjną należy włączyć u 25–30% chorych ze śródmiąższową chorobą płuc, zwłaszcza we wczesnym, agresywnym okresie choroby, w przypadku progresji zmian w płucach oraz w zaawansowanej postaci choroby.

Najistotniejszym następstwem śródmiąższowej choroby płuc są zaburzenia wymiany gazowej. Progresja zmian śródmiąższowych może zatem prowadzić do pogłębiającej się niewydolności oddechowej, a w konsekwencji do zgonu.

W Polsce na twardzinę układową choruje około 10 000 osób, natomiast w ciągu roku występuje 4–12 nowych zachorowań na milion mieszkańców. Twardzina układowa 3–4 razy częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. Zazwyczaj występuje pomiędzy 30. a 50. rokiem życia, jednak może rozpocząć się również u dzieci lub osób starszych.

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

### Rekomendacje kliniczne

W wytycznych wskazano, iż tocilizumab należy rozważyć jako opcję leczenia w 1. lub 2. linii. Należy także zwrócić uwagę, iż zalecenia były warunkowe (ACR 2023), bądź oparte na dowodach niższej jakości w porównaniu do pozostałych interwencji (EULAR 2024). W wytycznych brytyjskich (BSR 2024) w ramach pierwszej linii TOC jest zalecany do stosowania w przypadku uogólnionej postaci twardziny układowej, natomiast w ramach drugiej linii został wymieniony obok rytuksymabu jako jedna z opcji ratunkowych w ramach terapii immunomodulującej.

### Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla tocilizumabu w analizowanym wskazaniu.

## Alternatywne technologie medyczne

W przypadku pacjentów z chorobą zaawansowaną cyklofosfamid i mykofenolan mofetylu są komparatorem dla tocilizumabu (standardowe terapie immunosupresyjne pierwszego rzutu). Mając na uwadze opinie ekspertów oraz wytyczne kliniczne przyjęto, iż właściwym komparatorem w całej analizowanej populacji dla tocilizumabu jest rytuksymab, który obecnie podlega ocenie Agencji we wskazaniu pozarejestacyjnym w ramach programu lekowego B.135, w tym również w leczeniu SSc-ILD.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu SSc-ILD zalecane są przede wszystkim nintedanib, tocilizumab, rytuksymab oraz mykofenolan mofetylu. W wytycznych EULAR 2024 rekomendacje dotyczące stosowania TOC miały niższą siłę zaleceń w porównaniu do pozostałych leków.

Ankietowani eksperci wskazali na odmienne mechanizmy działania nintedanibu oraz tocilizumabu. Zgodnie z opinią prof. Brygidy Kwiatkowskiej tocilizumab i rytuksymab aktualnie są stosowane w wielu ośrodkach w ratowaniu życia pacjentów i refundowany w ramach RDTL lub JGP.

## Wskazanie dowodów naukowych

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

### Analiza skuteczności

Do najistotniejszych wyników w przeglądzie zaliczono śmiertelność oraz progresję choroby. Po 24 tygodniach nie stwierdzono istotnych różnic w śmiertelności pomiędzy grupą otrzymującą tocilizumab a grupą placebo (RR = 1,02; 95% CI: 0,07; 15,84). Podobne wyniki odnotowano po 48 tygodniach (RR = 1,02; 95% CI: 0,12; 8,94) oraz w okresie 48–96 tygodni (RR = 0,96; 95% CI: 0,14; 6,68).

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

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

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

Również na korzyść TOC wskazywały wyniki w zakresie wskaźników QILD<sup>5</sup> (wskaźnik do oceny całkowitego zaawansowania zmian śródmiąższowych w płucach ang. Quantitative Interstitial Lung Disease) oraz QLF<sup>6</sup> (wskaźnik ilościowy określający stopień włóknienia miąższu płucnego, ang. Quantitative Lung Fibrosis). Ocena jakości życia na podstawie kwestionariuszy pacjentów wskazywała na brak istotnych statystycznie różnic dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tygodni (faza zaślepienia).

### Analiza bezpieczeństwa

Stosowanie TOC wiązało się z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W grupie tocilizumabu odnotowano mniejszą w porównaniu do placebo na 100 pacjento-lat w okresie 0–48 tygodni:

- liczbę reakcji nadwrażliwości (MD = –3,80; CI: –5,32; –2,28),
- ogólnych AEs (MD = –44,10; CI: –54,84; –33,36),
- AEs prowadzących do przerwania leczenia (MD = –7,60; CI: –9,56; –5,64),
- ciężkich zakażeń (MD = –9,10; CI: –10,68; –7,52)

<sup>5</sup> Wyższe wartości QILD korelują z gorszą czynnością płuc (niższe FVC i DLCO) i wyższym ryzykiem śmierci lub przeszczepienia płuc (Yeo 2023).

<sup>6</sup> Wyższy QLF wiąże się z większym upośledzeniem funkcji płuc i większym zapotrzebowaniem na tlen

- oraz ciężkich AEs ogółem (MD = -27,40; CI: -30,10; -24,70).

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

### Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem przeglądu był dobór punktów końcowych we włączonych badaniach (pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana w mRSS, natomiast dopiero drugorzędowe punkty dotyczyły przeżycia oraz oceny funkcjonowania płuc). Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż obecność ILD nie była uwzględniona w ramach kryteriów włączenia (w badaniu focuSSced u 65% uczestników stwierdzono obecność SSc-ILD na podstawie oceny obrazów CT wysokiej rozdzielczości), a charakterystyki pacjentów dotyczące nasilenia ILD nie były dostępne.

### Opinie ekspertów

W ramach prac nad raportem otrzymano opinie od 2 ekspertów klinicznych Konsultant Krajowej prof. dr hab. Brygidy Kwiatkowskiej oraz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii prof. dr hab. n. med. Eugeniusza Kucharza. W opiniach wskazano na odmienne mechanizmy działania nintedanibu i tocilizumabu, co może wiązać się z jednoczesnym stosowaniu obu leków przez pacjentów. Jednocześnie prof. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska wskazała, że tocilizumab oraz rytuksymab są obecnie stosowane u części pacjentów w ramach JGP oraz RDTL.

Nie zgłoszono uwag do proponowanych zapisów programu lekowego.

### Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Wyniki przeprowadzonych oszacowań wskazują na dodatkowe wydatki płatnika publicznego w wysokości około 3,9 mln PLN w przypadku liczebności populacji pacjentów z SSc-ILD obecnie leczonych nintedanibem w programie B.135 oraz w zakresie od 7,0 do 14,0 mln PLN przy uwzględnieniu liczebności populacji na podstawie zakresu wskazanego przez ankietowanych ekspertów klinicznych. W przypadku stosowania postaci dożylniej ponoszone koszty TOC są wyższe o ok. 17% względem TOC podawanego podskórnie.

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać, iż:

- Należy mieć na uwadze, iż oszacowane koszty mogą być przeszacowane ze względu na potencjalne oszczędności związane z leczeniem części pacjentów TOC w ramach JGP oraz RDTL, które nie zostały uwzględnione w oszacowaniach ze względu na brak danych.
- W oszacowaniach nie uwzględniono kosztów podania, monitorowania leczenia, włączenia do programu oraz leczenia AE's. Należy mieć jednak na uwadze, iż zgodnie z opinią prof. Brygidy Kwiatkowskiej nintedanib oraz tocilizumab mogą być przez pacjentów stosowane jednocześnie, ze względu na odmienne mechanizmy działania. W takim przypadku ww. koszty są już obecnie ponoszone przez płatnika. Dodatkowo, mając na uwadze, iż w uwzględnionych badaniach klinicznych pacjenci stosowali postać podskórną, prawdopodobnie koszty podania będą dotyczyły jedynie pierwszych podań leku, następnie pacjenci będą przyjmować lek samodzielnie (zgodnie z zapisami ChPL).
- Niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej, ze względu na brak danych umożliwiających oszacowanie wariantu prawdopodobnego zdecydowano się przedstawić zakres dodatkowych wydatków z jakimi może wiązać się włączenie tocilizumabu do refundacji.

11. Źródła

| Badania pierwotne i wtórne                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ghazipura 2023                                 | Ghazipura, Marya et al. "Tocilizumab in Patients with Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." <i>Annals of the American Thoracic Society</i> vol. 21,2 (2024): 328-337. doi:10.1513/AnnalsATS.202301-056OC                                                                                                                                                                                                 |
| Khanna 2020                                    | Khanna, Dinesh et al. "Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." <i>The Lancet. Respiratory medicine</i> vol. 8,10 (2020): 963-974. doi:10.1016/S2213-2600(20)30318-0                                                                                                                                                                                                                                      |
| Khanna 2022                                    | Khanna D, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: how to incorporate two Food and Drug Administration-approved therapies in clinical practice. <i>Arthritis Rheumatol</i> 2022;74:13–27.                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ACR 2024                                       | Johnson, Sindhu R et al. "2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases." <i>Arthritis care &amp; research</i> vol. 76,8 (2024): 1051-1069.                                                                                                                                                               |
| BSR 2024                                       | Denton, Christopher P et al. "The 2024 British Society for Rheumatology guideline for management of systemic sclerosis." <i>Rheumatology (Oxford, England)</i> vol. 63,11 (2024): 2956-2975.                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| EULAR 2024                                     | Del Galdo, Francesco et al. "EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update." <i>Annals of the rheumatic diseases</i> vol. 84,1 (2025): 29-40. doi:10.1136/ard-2024-226430                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Pozostałe publikacje                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ChPL RoActemra                                 | Charakterystyka Produktu leczniczego RoActemra <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 06.08.2025 r.)                                                                                                                                                                |
| ChPL Actemra                                   | Charakterystyka Produktu leczniczego Actemra <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761315s003lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761315s003lbl.pdf</a> (data dostępu: 06.08.2025 r.)                                                                                                                                                                                                                    |
| ChPL Tyenne                                    | Charakterystyka Produktu leczniczego Tyenne (ostatnia data aktualizacji: 23.08.2025). <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tyenne-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tyenne-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 06.08.2025 r.)                                                                                                                               |
| EMA/495627/2023                                | Wycofanie wniosku o zmianę dopuszczenia do obrotu dotyczącego produktu RoActemra (tocilizumab). <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/medicine-ga/questions-and-answers-withdrawal-application-change-marketing-authorisation-roactemra-tocilizumab_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/medicine-ga/questions-and-answers-withdrawal-application-change-marketing-authorisation-roactemra-tocilizumab_pl.pdf</a> (data dostępu: 06.08.2025 r.) |
| Yeo 2023                                       | Yeo, Jina et al. "Quantitative interstitial lung disease scores in idiopathic inflammatory myopathies: longitudinal changes and clinical implications." <i>Rheumatology (Oxford, England)</i> vol. 62,11 (2023): 3690-3699.                                                                                                                                                                                                                                         |

## 12. Załączniki

### 12.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 30.07.2025 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda                                          | Liczba rekordów |
|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|
| #1              | "Lung Diseases, Interstitial"[Mesh]               | 90 814          |
| #2              | Pneumon*[Title/Abstract]                          | 267 314         |
| #3              | Lung*[Title/Abstract]                             | 906 553         |
| #4              | Interstitial[Title/Abstract]                      | 125 944         |
| #5              | Diseas*[Title/Abstract]                           | 5 501 510       |
| #6              | Diffuse Parenchymal Lung Diseases[Title/Abstract] | 207             |
| #7              | #2 AND #4                                         | 17 704          |
| #8              | #3 AND #4 AND #5                                  | 26 994          |
| #9              | "Scleroderma, Systemic"[Mesh]                     | 24 447          |
| #10             | Sclerosis[Title/Abstract]                         | 188 836         |
| #11             | Systemic[Title/Abstract]                          | 660 230         |
| #12             | Scleroderma[Title/Abstract]                       | 17 817          |
| #13             | #10 AND #11                                       | 25 904          |
| #14             | #11 AND #12                                       | 8 887           |
| #15             | #1 OR #6 OR #7 OR #8                              | 108 399         |
| #16             | #9 OR #13 OR #14                                  | 36 761          |
| #17             | SSc-ILD[Title/Abstract]                           | 686             |
| #18             | #15 AND #16                                       | 4 091           |
| #19             | #17 OR #18                                        | 4 119           |
| #20             | "tocilizumab" [Supplementary Concept]             | 3 714           |
| #21             | tocilizumab[Title/Abstract]                       | 7 469           |
| #22             | atlizumab[Title/Abstract]                         | 19              |
| #23             | Actemra[Title/Abstract]                           | 92              |
| #24             | Roactemra[Title/Abstract]                         | 26              |
| #25             | RHPM-1[Title/Abstract]                            | 2               |
| #26             | RG-1569[Title/Abstract] - Schema: all             | 0               |
| #27             | RG-1569[Title/Abstract]                           | 0               |
| #28             | RO-4877533[Title/Abstract] - Schema: all          | 0               |
| #29             | RO-4877533[Title/Abstract]                        | 0               |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda                                                           | Liczba rekordów |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #30             | MSB11456[Title/Abstract]                                           | 4               |
| #31             | BAT1806[Title/Abstract]                                            | 8               |
| #32             | #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #28 or #30 OR #31 | 7 928           |
| <b>#33</b>      | <b>#19 AND #32</b>                                                 | <b>96</b>       |

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 30.07.2025 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda                                                 | Liczba rekordów |
|-----------------|----------------------------------------------------------|-----------------|
| #1              | exp interstitial lung disease/                           | 158 593         |
| #2              | "Pneumon*".ab,kw,ti.                                     | 381 695         |
| #3              | "Lung*".ab,kw,ti.                                        | 1 316 137       |
| #4              | Interstitial.ab,kw,ti.                                   | 180 531         |
| #5              | "Diseas*".ab,kw,ti.                                      | 7 445 278       |
| #6              | Diffuse Parenchymal Lung Diseases.ab,kw,ti.              | 375             |
| #7              | 2 and 4                                                  | 28 434          |
| #8              | 3 and 4 and 5                                            | 48 457          |
| #9              | exp systemic sclerosis/                                  | 41 991          |
| #10             | Sclerosis.ab,kw,ti.                                      | 281 160         |
| #11             | Systemic.ab,kw,ti.                                       | 965 168         |
| #12             | Scleroderma.ab,kw,ti.                                    | 25 698          |
| #13             | 10 and 11                                                | 42 619          |
| #14             | 11 and 12                                                | 14 655          |
| #15             | 1 or 6 or 7 or 8                                         | 172 467         |
| #16             | 9 or 13 or 14                                            | 55 648          |
| #17             | SSc-ILD.ab,kw,ti.                                        | 1 721           |
| #18             | 15 and 16                                                | 9 129           |
| #19             | 17 or 18                                                 | 9 334           |
| #20             | exp tocilizumab/                                         | 33 836          |
| #21             | tocilizumab.ab,kw,ti.                                    | 16 872          |
| #22             | atlizumab.ab,kw,ti.                                      | 22              |
| #23             | Actemra.ab,kw,ti.                                        | 265             |
| #24             | Roactemra.ab,kw,ti.                                      | 168             |
| #25             | RHPM-1.ab,kw,ti.                                         | 2               |
| #26             | RG-1569.ab,kw,ti.                                        | 0               |
| #27             | RO-4877533.ab,kw,ti.                                     | 0               |
| #28             | MSB11456.ab,kw,ti.                                       | 14              |
| #29             | BAT1806.ab,kw,ti.                                        | 14              |
| #30             | 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 | 34 608          |
| <b>#31</b>      | <b>19 and 30</b>                                         | <b>499</b>      |

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 30.07.2025 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda                                                         | Liczba rekordów |
|-----------------|------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #1              | MeSH descriptor: [Lung Diseases, Interstitial] explode all trees | 1 885           |



| Nr wyszukiwania | Kwerenda                                                    | Liczba rekordów |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|-----------------|
| #2              | (Pneumon*):ti,ab,kw                                         | 26 737          |
| #3              | (Lung*):ti,ab,kw                                            | 96 743          |
| #4              | (Interstitial):ti,ab,kw                                     | 5 704           |
| #5              | (Diseas*):ti,ab,kw                                          | 583 734         |
| #6              | (Diffuse Parenchymal Lung Diseases):ti,ab,kw                | 28              |
| #7              | #2 AND #4                                                   | 1 085           |
| #8              | #3 AND #4 AND #5                                            | 2 388           |
| #9              | MeSH descriptor: [Scleroderma, Systemic] explode all trees  | 866             |
| #10             | (Sclerosis):ti,ab,kw                                        | 17 879          |
| #11             | (Systemic):ti,ab,kw                                         | 66 918          |
| #12             | (Scleroderma):ti,ab,kw                                      | 1 566           |
| #13             | #10 AND #11                                                 | 1 980           |
| #14             | #11 AND #12                                                 | 1 314           |
| #15             | #1 OR #6 OR #7 OR #8                                        | 3 948           |
| #16             | #9 OR #13 OR #14                                            | 2 198           |
| #17             | (SSc-ILD):ti,ab,kw                                          | 255             |
| #18             | #15 AND #16                                                 | 401             |
| #19             | #17 OR #18                                                  | 450             |
| #20             | (tocilizumab):ti,ab,kw                                      | 1 788           |
| #21             | (atlizumab):ti,ab,kw                                        | 3               |
| #22             | (Actemra):ti,ab,kw                                          | 191             |
| #23             | (Roactemra):ti,ab,kw                                        | 122             |
| #24             | (RHPM-1):ti,ab,kw                                           | 0               |
| #25             | (RG-1569):ti,ab,kw                                          | 0               |
| #26             | (RO-4877533):ti,ab,kw                                       | 1               |
| #27             | (MSB11456):ti,ab,kw                                         | 14              |
| #28             | (BAT1806):ti,ab,kw                                          | 13              |
| #29             | #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 | 1 815           |
| #30             | #19 AND #29                                                 | 27              |

## 12.2. Diagram selekcji publikacji

