



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku RoActemra (tocilizumab)  
w ramach programu lekowego „Leczenie  
młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS)  
tocilizumabem (ICD 10 M08)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-16/2014

Data ukończenia: czerwiec 2014

## Wykaz skrótów

**ACR** – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (American College of Rheumatology)

**ACR 30** – Odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako poprawa o  $\geq 30\%$  w zakresie co najmniej trzech z sześciu ocenianych parametrów, przy braku pogorszenia o  $\geq 30\%$  w zakresie więcej niż jednego z pozostałych wskaźników (American College of Rheumatology Pediatric 30)

**AE** – Działania niepożądane (Adverse Events)

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AJC** – 10 punktowa skala oznaczająca ilość stawów dotkniętych chorobą

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**CHAQ** – Kwestionariusz oceny stanu zdrowia dziecka (Childhood Health Assessment Questionnaire)

**CHAQ-DI** – Wskaźnik Niepełnosprawności Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia Dziecka (Childhood Health Assessment Questionnaire- Disability Index)

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

**CRP** – Białko C-reaktywne (C Reactive Protein)

**CsA** – Cyklosporyna A (Cyclosporin A)

**DMARD** – Leki modyfikujące przebieg choroby (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs)

**ELAM-1** – Cząsteczka adhezji leukocytów do śródbłonna 1 (Endothelium Leukocyte Adhesion Molecule 1)

**EMA** – Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)

**ESR** – Wskaźnik Sedymentacji Erytrocytów (OB.) (Erythrocyte Sedimentation Rate)

**EULAR** – Europejska Liga do Walki z chorobami Reumatycznymi (European League Against Rheumatism)

**GKS** – Glukokortykosteroidy (Glucocorticosteroids)

**ICAM-1** – Cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (Intercellular Adhesion Molecule 1)

**ICD-10** – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

**ILAR** – Międzynarodowa Liga ds. Walki z Reumatyzmem (International League Against Rheumatism)

**ITT** – Analiza zgodna z intencją leczenia (intention-to-treat)

**IVIG** – Immunoglobuliny w postaci dożylnych wlewów (Intravenous Immunoglobulins)

**JGP** – Jednorodne Grupy Pacjentów (Diagnosis-Related Group)

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**LEF** – leflunomid

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**MD global** – zaawansowanie choroby w ocenie lekarza  $\geq 5$

**MHRA** – Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Leczniczych (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)

**mIL-6R** – Błonowy Receptor Interleukiny 6 (Membrane-bound form of IL-6R)

**mITT** – Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (modified intention-to-treat)

**MIZS** – Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (Juvenile Idiopathic Arthritis)

**MTX** – Metotreksat

**n/a** – niedostępne (not available)

**NLPZ** – Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne (Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs)

**NNH** – Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego zdarzenia u jednego pacjenta w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI ( $1/ARI$ ) (Number Needed to Harm)

**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**nrMIZS** – Nielicznostawowe rozszerzające się młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

**NS** – nieistotne statystycznie

**OI** – Okres podawania interwencji (Intervention period)

**PGA** – Ocena ogólnego stanu zdrowia wg lekarza (Physician Global Assessment)

**PLC** – Placebo (Placebo)

**POChP** – Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

**RB** – Korzyść względna (Relative Benefit)

**RCT** – Randomizowane badanie kliniczne (Randomized Clinical Trial)

**RD** – Różnica ryzyka (Risk Difference)

**RF** – Czynn timerumatoidalny (Rheumatoid Factor)

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RZS** – Reumatoidalne zapalenie stawów (Rheumatoid arthritis)

**SAE** – Ciężkie działania niepożądane (Severe Adverse Events)

**sIL-6R** – Rozpuszczalny Receptor Interleukiny 6 (Soluble IL-6 receptor)

**SSA** – sulfasalazyna

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TGA** – Australijska Agencja ds. Leków (Therapeutic Goods Authority)

**TNF- $\alpha$**  – Czynn timerowotworów (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ )

**TOC** – Tocilizumab

**uMIZS** – Uogólnione młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (Systemic Juvenile idiopathic Arthritis)

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Preparatów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**VAS** – Wizualna skala analogowa (Visual Analogue Scale)

**VCAM-1** – Cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonna 1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1)

**WMD** – Średnia ważona różnica (Weighted Mean Difference)

**wMIZS** – Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (Polyarthritic Juvenile Idiopathic Arthritis)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**ZAM** – Zespół aktywacji makrofagów

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp z.o.o).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp z.o.o 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Roche Polska Sp z.o.o

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

**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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ....	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	18
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	18
2.5.2. Status rejestracyjny .....	18
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	19
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>22</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	22
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	22
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	36
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	36
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	39
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	39
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	39
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	46
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	47
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej .....	48
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	55
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	61
3.3.5. Wyniki analizy efektywności rzeczywistej .....	63
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>67</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	67
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	67
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	71
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	72
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	72
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	76
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	77
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	79
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>79</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	79
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	82

---

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	83
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	83
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	88
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>88</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>88</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>88</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>89</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	89
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	90
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	92
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>92</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>94</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>96</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>102</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>105</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 29.04.2014; MZ-PLA-460-15149-326/BRB/14

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- **RoActemra** (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909990678273,
- **RoActemra** (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990678266,
- **RoActemra** (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 10 ml, kod EAN 5909990678259

Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD 10 M08)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- **RoActemra** (tocilizumab), 1 fiolka a 4 ml, [redacted]
- **RoActemra** (tocilizumab), 1 fiolka a 20 ml, [redacted]
- **RoActemra** (tocilizumab), 1 fiolka a 10 ml, [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne:

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

*Roche Polska Sp z o.o, ul. Domaniewska 39 B, 0-672 Warszawa, Polska*

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

*Roche Registration Limited, 6 Falcon Way Shire Park, Welwyn Garden City AL7 1TW, Wielka Brytania*

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

*Brak*

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1. AbbVie Ltd, Maidenhead SL6 4XE, Wielka Brytania – Humira (Adalimumab)
  2. Pfizer Ltd, Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania – Enbrel (Etanercept)
-



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 29.04.2014 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29.04.2014 r., znak: MZ-PLA-460-15149-326/BRB/14, z prośbą o przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909990678273, RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka 20 ml, kod EAN 5909990678266, RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909990678259. Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz:

- [REDACTED]. Przegląd systematyczny. Tocilizumab (Roactemra®) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku wielostawowym lub uogólnionym. Wersja 1.0. HTA Consulting. Kraków, październik 2013.
- [REDACTED]. Analiza ekonomiczna. Tocilizumab (Roactemra®) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku wielostawowym lub uogólnionym. Wersja 1.0. HTA Consulting. Kraków, październik 2013.
- [REDACTED]. Analiza wpływu na budżet. Tocilizumab (Roactemra®) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku wielostawowym lub uogólnionym. Wersja 1.0. HTA Consulting. Kraków, październik 2013.
- [REDACTED]. Analiza racjonalizacyjna. Tocilizumab (Roactemra®) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku wielostawowym lub uogólnionym. Wersja 1.0. HTA Consulting. Kraków, październik 2013.

Do wniosku dołączono również m.in.: projekt opisu programu lekowego „Leczenie Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów (MIZS) Tocilizumabem (ICD-10: M 08)”.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu w spr. minimalnych wymagań, pismem z dnia 28.05.2014 r., znak AOTM-OT-4351-16(3)/TT/2014 poinformowano o tym Ministra Zdrowia. Pismem z dnia 28.05.2014 r., znak MZ-PLR-460-20119-4/KWA/14, Ministerstwo wezwało wnioskodawcę do stosownych uzupełnień. Pismem z dnia 13.06.2014, znak MZ-PLR-460-16269-3/BR/14, przekazano do Agencji uzupełnione analizy, które zostały ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji. W ocenie Agencji przekazane uzupełnienia były kompletne:

- [REDACTED]. Analiza wpływu na budżet. Tocilizumab (Roactemra®) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku wielostawowym lub uogólnionym. Wersja 1.0. HTA Consulting. Kraków, październik 2013.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia – RoActemra (tocilizumab) obecnie jest oceniana po raz siódmy przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (w większości zleceń ocena dotyczyła stosowania wnioskowanego leku w leczeniu RZS). Tabela poniżej zawiera zestawienia poprzednich stanowisk, uchwał, opinii RK/RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami odnośnie stosowania tocilizumabu we wnioskowanych wskazaniach.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
-------------	--------------------------------	---------------------------------	-------------------------------------

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Zasadność zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Stanowisko RK Nr 109/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 93/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w nowym brzmieniu jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem obniżenia ceny terapii <b>tocilizumabem</b> do poziomu ceny terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W proponowanym programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym prowadzone będą terapie stosowane w aktualnie działającym programie, pozytywnie zaopiniowane przez Radę Konsultacyjną w poprzednich stanowiskach oraz zostanie włączony nowy lek – <b>tocilizumab</b> – który również został już pozytywnie zarekomendowany przez Radę. Rada podtrzymuje zalecenie dotyczące obniżenia ceny <b>tocilizumabu</b> – dowody naukowe wskazują, że korzyści ze stosowania tego leku są porównywalne do korzyści ze stosowania pozostałych leków biologicznych, wobec czego koszt terapii <b>tocilizumabem</b> dla płatnika nie powinien być wyższy od kosztu pozostałych terapii biologicznych stosowanych w programie.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym kształcie, z uwzględnieniem substancji czynnej tocilizumab, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii z zastosowaniem tej substancji czynnej, do poziomu kosztu terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leki biologiczne: <b>adalimumab, etanercept, rytuksymab oraz infliksymab</b> obecnie finansowane są w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”. Przedłożony przez Ministra Zdrowia zmodyfikowany projekt programu wprowadza możliwość finansowania terapii reumatoidalnego zapalenia stawów nową substancją czynną - <b>tocilizumabem</b>. Stosowanie leków biologicznych w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (MIZS) stanowiło już przedmiot oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wszystkie substancje stosowane w omawianym programie, w tym tocilizumab, uzyskały pozytywne rekomendacje Agencji.</p>
<p>Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w dotychczasowym brzmieniu z wykazu świadczeń gwarantowanych</p>	<p>Stanowisko RK Nr 108/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 92/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w dotychczasowym brzmieniu z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Pozytywna opinia Rady w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych ma umożliwić kwalifikację jako świadczenia gwarantowanego nowej wersji programu. Szczegółową argumentację w zakresie zasadności kwalifikacji nowego programu zawarto w odrębnym stanowisku (Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 109/2011 z dnia 19. grudnia 2011 r.).</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, w dotychczasowym kształcie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Usunięcie przedmiotowego świadczenia związane jest z przygotowaniem dla Ministra Zdrowia Rekomendacji nr 93/20112 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym brzmieniu. W przedłożonym nowym projekcie terapeutycznego programu zdrowotnego wprowadzono możliwość finansowania terapii reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) nową substancją czynną tj. <b>tocilizumabem</b>. W obecnie funkcjonującym programie finansowane są następujące substancje czynne: adalimumab, etanercept, rytuksymab oraz infliksymab.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
			Wszystkie wyżej wymienione substancje czynne charakteryzują się udokumentowaną skutecznością w leczeniu chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji były także inne produkty lecznicze tj.: etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliksimab (Remicade), golimumab (Simponi), rytuksymab (MabThera), certolizumab pegol (Cimzia) – jednak w większości zleceń ocena dotyczyła stosowania leków w terapii RZS. Tabela poniżej zawiera zestawienia poprzednich stanowisk, uchwał, opinii RK/RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami odnośnie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Terapeutyczny program zdrowotny</b>			
Zmiana poziomu oraz sposobu finansowania, a także zmiana warunków realizacji świadczenia w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”	<b>Stanowisko RK Nr 36/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</b>  <b>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 17/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</b>	<u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych” zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia. <u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że zaproponowane przez Ministerstwo Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów a zapisy dotyczące leflunomidu są zgodne z poprzednim stanowiskiem Rady dotyczącym sposobu finansowania tej technologii medycznej.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę poziomu oraz sposobu finansowania, a także zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, w kształcie zaproponowanym w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZPLE- 460-9735-45/BRB/10). <u>Uzasadnienie:</u> Przeprowadzenie zmian zaproponowanych przez Ministerstwo Zdrowia leży w interesie pacjentów. Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedzin medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia. Zgodnie z ww. zleceniem Ministra Zdrowia, w przedmiotowej sprawie nie jest konieczne opracowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
<b>Terapeutyczny program zdrowotny</b>			
Zmiana warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”	<b>Stanowisko RK Nr 35/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</b>  <b>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 15/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</b>	<u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych” zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia. <u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że zaproponowane przez Ministerstwo Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów i nie będą miały one istotnego wpływu na budżet płatnika publicznego.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, realizowanego w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie proponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZ- PLE- 460-9735-46/BRB/10). <u>Uzasadnienie:</u> Zaproponowane zmiany warunków realizacji przedmiotowego świadczenia, realizowanego w ramach programu zdrowotnego, zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedzin medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia, a w opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, „umożliwią skuteczne leczenie dzieci (...), w przypadkach, w

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
			<p>których jedyną opcją było wnioskowanie o zgodę na leczenie biologiczne (...).</p> <p>Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia, w opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, nie będą miały negatywnych skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.</p> <p>Zgodnie z ww. zleceniem Ministra Zdrowia, w przedmiotowej sprawie nie jest konieczne opracowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.</p>
<b>Terapeutyczny program zdrowotny</b>			
<p>w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej, „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, w zakresie programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p><b>Stanowisko RK Nr 19/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</b></p> <p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 12/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</b></p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie programu zdrowotnego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane świadczenie było już przedmiotem obrad i zostało pozytywnie zaopiniowane przez Radę Konsultacyjną. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenie to istotnie poprawiają dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, w zakresie programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego zgodnie z warunkami realizacji zaproponowanymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Świadczenie opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, w zakresie programu zdrowotnego, uzyskało pozytywną opinię członków Rady Konsultacyjnej AOTM dla zakwalifikowania go, jako świadczenia gwarantowanego, popartą stosownym stanowiskiem.</p> <p>Finansowanie ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia istotnie poprawi dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.</p>

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS; ICD-10: M08 - młodzieńcze zapalenie stawów) – jest najczęstszą przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu autoimmunologicznym. Według kryteriów przyjętych przez ILAR, MIZS dotyczy heterogennej grupy zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. MIZS może wystąpić w każdym wieku, ale przypadki poniżej 6 miesiąca życia są niezmiernie rzadkie. Szczyt zachorowań stwierdza się między 1 a 3 rokiem życia, częściej u dziewczynek (Smolewska W: Reumatologia, Szczeklik 2011).

### Epidemiologia

MIZS jest chorobą rzadką, może rozpocząć się u dzieci przed 16. r.ż. i dotyczy 80-100 zachorowań/100000 dzieci. Postać wielostawowa ma dwa szczyty zachorowań: między 2 i 4 r.ż. oraz między 6 i 12 r.ż. Szacuje się, że dziewczynki chorują dwukrotnie częściej niż chłopcy (Smolewska W: Reumatologia) Dane dotyczące zachorowalności na MIZS są zróżnicowane w zależności od regionu i kształtują się następująco:



- Wielka Brytania – 10/100 000 osób populacji dziecięcej poniżej 16. r.ż. (Symmons 1996)
- Niemcy – 6,6/100 000 (chorobowość 14,8 przypadku/100 000) populacji dziecięcej poniżej 16 r.ż. (von Koskull 2001)
- Francja – 3,2/100 000 (chorobowość 19,8 przypadku/100 000) populacji dziecięcej poniżej 16 r.ż. (Danner 2006).

Obecnie nie ma dokładnych danych o zachorowalności i chorobowości w populacji dzieci polskich. W badaniach przeprowadzonych w Kielcach (1999–2003 r.) i w województwie łódzkim (2000–2001 r.) liczba nowych przypadków na MIZS oceniono odpowiednio na 6,4 i 7 przypadków/100 000 dzieci/rok (Wolny-Niedzielska 2005; Zygmunt 2005). Natomiast wg danych NFZ rozpoznaje się rocznie 5–6 nowych zachorowań/100 000 dzieci. (Kaminiarczyk 2010). Inne źródła podają, że w Polsce roczna zachorowalność jest na poziomie 2,6-20 zachorowań /100 000 całej populacji, natomiast chorobowość na 65-400/100 000 populacji. (Romicka 2010).

#### Oszacowanie populacji z MIZS wg ekspertów:

- ██████████ – „Szacując liczbę ogółu chorych na mizs poniżej 18 r.ż. w Polsce na około 5000-6000 tys. wydaje się, że chorych z mizs z tymi postaciami dla których zarejestrowany jest Tocilizumab może być nawet do 40%. Terapia biologiczna w Polsce stosowana jest u 5-20% chorych. Zachorowalność na mizs wynosi rocznie ok. 18 tys. Nie ma dokładnych danych epidemiologicznych dla całej Polski.”
- Prof. dr hab. Witold Tłustochowicz (Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii) – „Na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, wg danych NFZ, w Polsce choruje około 10 tysięcy dzieci, z czego około 1000 z nich (10%) na postać układową. Ilość chorych leczonych wszystkimi lekami biologicznymi należy szacować na około 1000 w postaci wielostawowej (są one w większości już leczone w ramach istniejącego programu terapeutycznego) i około 300-400 z postacią układową (już leczone w większości lekami anty TNF w ramach istniejącego programu lekowego). Ilość chorych leczonych tocilizumabem szacuję na około 500 rocznie.”
- ██████████ – „Liczba nowych przypadków chorych na MIZS (dane z województwa łódzkiego i kieleckiego) wynosi 2,6 – 10 zachorowań na 100 000 dzieci, zaś wskaźnik zachorowań w tych województwach wynosi 5-6,5 na 100 000 dzieci. Dane z piśmiennictwa światowego podają 14 zachorowań na rok na 100 000 dzieci. Szacuje się, że postać ogólnoustrojowa stanowi 10-11% przypadków MIZS.”

#### **Etiologia i patogeneza**

W przypadku młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów do wystąpienia choroby niezbędna jest predyspozycja genetyczna i dodatkowo czynnik środowiskowy. Uwarunkowanie genetyczne może być związane z płcią, allelami HLA klasy I i II, genami kodującymi cytokiny, cząsteczkami adhezyjnymi lub też białkami przekazującymi sygnały (Rutkowska-Sak 2012). Wśród czynników środowiskowych wyróżnia się infekcje bakteryjne lub wirusowe, urazy fizyczne, a nawet psychiczne. Do czynników zakaźnych, które mogą indukować chorobę należą:

- wirusy (EBV, CMV, parwowirus B19, wirus różyczki, HBV, HCV, Coxsackie, wirus grypy, HIV),
- bakterie (*Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, paciorkowce grupy A, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*). (Smolewska W: Reumatologia).

W przebiegu choroby dochodzi do wielu zaburzeń immunologicznych (przyczyna przewlekłego procesu zapalnego) tj. produkcja autoprzeciwciał, zaburzenia produkcji cytokin. Ważnym elementem patogenyzy MIZS jest zwiększona produkcja cytokin prozapalnych TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, które poprzez stymulację fibroblastów i chondrocytów powodują uwalnianie enzymów - proteinaz uszkadzających chrząstkę stawową, skutkiem czego jest stopniowa destrukcja stawu. (Smolewska W: Reumatologia).

#### **Klasyfikacja**

Aktywność choroby oceniana jest zgodnie z kryteriami Gianniniego (Giannini 1997):

- 1) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza, na podstawie wizualnej skali **VAS** w skali 0-10 (ang. *Visual Analogue Scale*),
- 2) ocena ogólnego samopoczucia pacjenta dokonana przez pacjenta i jego rodziców, na podstawie analogowej skali **VAS** (skala 0-10)
- 3) ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej, **CHAQ** (skala 0-3) (ang. *Children Health Assessment Questionnaire*)

- 4) liczba stawów z czynnym zapaleniem,
- 5) liczba stawów o ograniczonej ruchomości,
- 6) laboratoryjne wskaźniki ostrej fazy: OB, CRP; oraz ocena okresu porannej sztywności.

Odpowiedź na leczenie ocenia się na podstawie procentowej poprawy lub pogorszenia w zakresie poszczególnych parametrów opisanych wyżej. W celu ujednoczenia oceny w zakresie aktywności MIZS wyliczany jest wskaźnik poprawy - **ACR Ped30** (wg *American College of Rheumatology*) – oznacza 30% poprawę w porównaniu ze stanem początkowym w zakresie co najmniej 3 z 6 ocenianych wyżej parametrów, przy założeniu, że wynik maksymalnie 1 parametru pogorszył się o  $\geq 30\%$ . (Żuber 2011) Ocenia się także odpowiedź na leczenie zdefiniowane jako: ACR Pedi 50, 70, 90, 100 oznaczające odpowiednio 50%, 70%, 90%, 100% poprawę w odniesieniu do stanu początkowego.

### Obraz kliniczny

MIZS charakteryzuje się różnorodnością obrazu klinicznego i przebiegu. (Żuber 2006). Obraz choroby jest niejednorodny (ze względu na różnorodny przebieg i obraz), przebiega ona z okresami zaostrzeń i remisji. Na skutek trwającego procesu zapalnego dochodzi do zniszczenia struktur stawowych, a w przypadkach agresywnego przebiegu choroby może dojść do zahamowania wzrostu dziecka lub zajęcia narządów wewnętrznych. Klasyfikacja ILAR, ustalona w Durbanie w 1997 r., dotyczy różnych przejawów klinicznych MIZS w pierwszych 6 miesiącach choroby.

Poszczególne podtypy kliniczne MIZS przedstawiają się następująco:

#### 1. Zapalenie stawów o początku uogólnionym – postać układowa

Najcięższy przebieg kliniczny i najpoważniejsze następstwa. Stanowi 10-20% wszystkich postaci MIZS, występuje z jednakową częstością u obu płci. Charakterystyczna jest grupa objawów: nawracająca gorączka, wysypka skórna najczęściej na tułowie, zapalenie stawów, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych lub/oraz wątroby/śledziona. Wskaźniki laboratoryjne mogą być znacznie podwyższone. Obecnie można wyróżnić 2 podgrupy choroby: z dominującymi **objawami układowymi** lub **stawowymi**. Może mieć przebieg policykliczny lub bez nawrotów. Powikłaniem tej postaci może być zespół hemofagocytarny lub skrobiawica, istnieje ryzyko zgonu.

2. **Zapalenie stawów z zajęciem niewielu stawów (1–4) – postać skąpostawowa** (50% przypadków). Nie obserwuje się objawów ogólnych, a wskaźniki laboratoryjne ostrego stanu zapalnego są zwykle prawidłowe lub miernie podwyższone. Najczęściej proces zapalny obejmuje stawy kolanowe (ok. 80%), skokowe i nadgarstkowe. Jeśli w ciągu kolejnych 6 miesięcy proces zapalny nie obejmuje kolejnych stawów występuje **postać przetrwała**. Jednak u 50% pacjentów w dalszych miesiącach zmiany mogą rozwinąć się na większą liczbę stawów – **postać rozszerzająca**. Cechą charakterystyczną jest przewlekłe zapalenie błony naczyniowej oka (uveitis), gdzie w grupie wysokiego ryzyka znajdują się małe dziewczynki z chorobą jednostawową i obecnością przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w wysokim mianie. W postaci skąpostawowej uveitis najczęściej jest bezobjawowe. Następstwa choroby mogą być bardzo poważne, zwłaszcza utrata wzroku, zaćma oraz zmiany rozwojowe – wydłużanie lub skrócenie kończyn.

3. **Zapalenie stawów o początku wielostawowym (co najmniej 5 stawów) – postać wielostawowa** u 20-30% chorych. Rozpoczyna się na ogół w wieku dojrzewania, może mieć ostry początek ze stanami podgorączkowymi, sztywnością poranną oraz znacznie podwyższonymi czynnikami zapalnymi.

a) **zapalenie stawów seroujemne (RF-)** – brak czynnika reumatoidalnego u około 85% chorych. Wyróżnia się dwa szczyty występowania postaci wielostawowej: między 2 a 4 r.ż. oraz między 6 a 12 r.ż. Dolegliwościom bólowym mogą towarzyszyć stany podgorączkowe i sztywność poranna.

b) **zapalenie stawów serodatnie (RF+)** – gdy czynnik reumatoidalny stwierdzony co najmniej dwukrotnie w odstępie 3 miesięcy (5% chorych). Obraz kliniczny najbardziej przypomina RZS u dorosłych, najczęściej dotyczy dziewcząt. Charakterystyczna jest symetryczne zajęcie drobnych stawów dłoni i stóp, któremu może towarzyszyć zajęcie stawów kolanowych i skokowych. Zapalenie stawów ma charakter nadżerkowy i występują deformacje - palce typu łabędziej szyi lub butonierki.

4. **Łuszczycowe zapalenie stawów** – często zajęte są duże stawy obwodowe (niesymetrycznie) lub rzadziej drobne stawy z charakterystycznym zapaleniem palców (dactylitis) lub drobnymi wgłębieniami na paznokciach (objaw nadgarstka), które mogą potwierdzić rozpoznanie. U części chorych zapaleniu stawów od początku towarzyszy łuszczycy skórna, ale na ogół u dzieci zmiany skórne pojawiają się później. Im później dojdzie do ich wystąpienia, tym łagodniejszy przebieg choroby. Kryterium rozpoznania jest występowanie łuszczycy u krewnych pierwszego stopnia oraz zmiany łuszczycowe na paznokciach.

Powikłaniem choroby może być skrobiawica, zapalenie aorty, zapalenie śródmiąższowe płuc i zapalenie kości.

**5. Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (enthesitis)** stanowi 10-15% przypadków – to jedyna postać, która częściej dotyka chłopców. Zapalenie stawów najczęściej dotyka kończyny dolnej np. przyczep ścięgna Achillesa do guza kości piętowej. W przypadku izolowanego zapalenia stawów lub zapalenia ścięgien rozpoznanie potwierdzają 2 z poniższych objawów:

- ból stawów krzyżowo-biodrowych lub w okolicy lędźwiowo-krzyżowej;
- obecność HLA-B27 – antygen zgodności tkankowej;
- choroba z kręgu HLA-B27 w rodzinie;
- początek choroby u chłopców w wieku szkolnym;
- ostre zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka – może powodować ostry ból i zaczerwienienie gałki ocznej;
- występowanie objawów w rodzinie (I stopień pokrewieństwa), początek choroby u chłopca > 8. r.ż.

**6. Niezróżnicowane zapalenia stawów** niespełniające kryteriów żadnego z ww. rozpoznań lub więcej niż kilku postaci. (Rutkowska-Sak 2009; Smolewska W: Reumatologia; Romicka W: Reumatologia kliniczna 2; Rutkowska-Sak 2012)

### Diagnostyka

W celu ustalenia rozpoznania wykonuje się badania oceniające:

- aktywność procesu zapalnego (morfologia z liczbą płytek, OB, CRP)
- zmiany narządowe (badania biochemiczne i obrazowe)
- obecność markerów immunologicznych (RF, anty-CCP)
- miejscowe zaawansowanie choroby (RTG lub USG zajętych stawów)

Przeciwciała przeciwko CCP (anty-CCP) charakteryzują się wysoką specyficznością, która dla RZS sięga 97%. Anty-CCP pojawiają się nawet 10 lat przed wystąpieniem pełnoobjawowego RZS, co powoduje że mają dużą wartość prognostyczną. Nie ma w pełni swoistego markera dla MIZS, a anty-CCP mają małą wartość diagnostyczną. (Żuber 2006) Ocena stężenia TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6 w surowicy i w płynie stawowym może pozwolić na wcześniejsze wykrycie aktywnego procesu zapalnego w przypadku, gdy wyniki innych badań laboratoryjnych nie odbiegają jeszcze znacząco od normy.

Rozpoznanie u chorych na MIZS ustala się także po wykluczeniu chorób z tzw. listy wykluczeń, która obejmuje:

- infekcyjne zapalenie stawów, w tym bakteryjne (łącznie z gruźliczym), wirusowe, grzybicze, wywołane przez *Mycoplasma pneumoniae* i *Borrelia burgdorferi*,
- reaktywne zapalenie stawów,
- alergiczne i toksyczne zapalenia stawów: reakcje poszczepienne, reakcje polekowe, reakcje pokarmowe,
- artropatie występujące w chorobach nowotworowych (w tym białaczki),
- artropatie towarzyszące chorobom krwi (hemofilia, anemia hemolityczna),
- zapalenie stawów w przebiegu innych chorób zapalnych tkanki łącznej,
- artropatie w przebiegu chorób metabolicznych oraz niezapalnych chorób tkanki łącznej,
- artropatie w przebiegu chorób o podłożu immunologicznym – a niezaliczane do układowych zapalnych chorób tkanki łącznej (w tym sarkoidoza i rodzinna gorączka śródziemnomorska),
- fibromialgia i gościec psychogeny.

### Leczenie i cele leczenia

Celem postępowania farmakologicznego ma być jak najszybsze zmniejszenie aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, aby nie dopuścić do postępującej dysfunkcji narządu ruchu. Leczenie powinno zainicjować i utrzymać remisję choroby. Farmakologiczne leczenie modyfikujące przebieg MIZS należy rozpoczynać natychmiast po ustaleniu rozpoznania, a do tego czasu stosuje się leczenie objawowe NLPZ, redukując ból i zapalenie. W terapii stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD) niebiologiczne, m.in. MTX, cyklosporynę A, sulfasalazynę, chlorochinę, cyklofosfamid, leflunomid czy azatioprynę. Duże zastosowanie mają GKS, od wlewów dożylnych w postaci uogólnionej choroby, poprzez leczenie doustne do leczenia dostawowego i okołostawowego. W niektórych przypadkach, zwłaszcza w uogólnionej postaci choroby, stosuje się dożylny wlewy immunoglobulin. U chorych z dużą aktywnością choroby, jeżeli nie

uzyska się poprawy po leczeniu, można wprowadzić terapię biologiczną. Większość zmian patologicznych powstających w stawach i tkankach okołostawowych jest skutkiem działania cytokin prozapalnych, w większości zależnych od TNF- $\alpha$ . Intensywne leczenie w tym okresie może zapobiec nieodwracalnym zmianom w stawach i umożliwić dzieciom prawidłowe wzrastanie przed okresem zarastania chrząstek nasadowych. (Rutkowska-Sak 2009). Leki biologiczne stosowane są również wtedy, gdy występuje nawrót choroby trudny do opanowania, a z przyczyn obiektywnych nie można kontynuować standardowego leczenia (np. nietolerancja metotreksatu lub glikokortykosteroidów, powikłania wynikające ze stosowania cytostatyków) (Żuber 2011). Na dzień 1.01.2009 r. w Polsce do leczenia MIZS zarejestrowane są dwa leki biologiczne: etanercept oraz adalimumab w I linii leczenia, dostępne w programie lekowym B.33. Leki biologiczne mogą być stosowane w monoterapii, a także dołączane do dotychczas podawanych DMARD zwłaszcza MTX oraz GKS (Rutkowska-Sak 2009). Leczenie chorego dziecka musi być wieloletnie oraz wielokierunkowe obejmujące farmakoterapię, rehabilitację leczniczą, wstrzyknięcia śród- i okołostawowe, leczenie operacyjne lub psychoterapię. (Romicka W: Reumatologia kliniczna 2).

Tabela 3. Leczenie MIZS (zmodyfikowane wg Beukelman 2011)

Strategie terapeutyczne w MIZS		
Podtyp	Leki pierwszego rzutu	Ciężki lub nawrotowy przebieg
Skąpostawowy przetrwała forma	IAS +/- NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku	MTX, możliwa konieczność anti-TNF przy czynnikach złej prognozy
Rozszerzająca się	jak w wielostawowej	
<u>Wielostawowa</u>	MTX, +/- IAS, +/- NLPZ	anti-TNF, możliwa konieczność zastosowania innego DMARD (SSA, CsA, AZT), +/- IAS, +/- prednizon
<u>Układowa z dominującymi objawami narządowymi</u>	anti-IL-1*, <b>anti-IL-6</b> , MTX, prednizon, IVIG, CsA	CsA, talidomid*, przeszczep komórek macierzystych szpiku
<u>Układowa z dominującymi objawami stawowymi</u>	postępowanie jak w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów	analogicznie jak w przypadku postaci wielostawowej
Z towarzyszącym <i>enthesitis</i>	IAS i NLPZ	MTX lub SSA, możliwa konieczność anti-TNF
Łuszczycowe zapalenie stawów	MTX, NLPZ, IAS	anti-TNF
Wszystkie	chlorochina lub hydroksychlorochina – możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym	
Wszystkie	przeszczep komórek macierzystych szpiku – w każdej postaci choroby przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia	
W przypadku obecności czynników złej prognozy należy rozważyć intensyfikację leczenia we wczesnym okresie choroby		

IAS – iniekcje dostawowe steroidów, MTX – metotreksat, CsA – cyklosporyna A, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, SSA – sulfasalazyna, DMARD – leki modyfikujące przebieg choroby, IL – interleukina, TNF – czynnik martwicy guzów; MTX 15–20 mg/m<sup>2</sup> p.c. p.o. lub s.c. 1 raz tygodniowo; Chlorochina (Arechin) 6 mg/kg m.c. 1 raz na dobę; CsA 2,5–5 mg/kg m.c. w 2 dawkach dobowych; SSA 30 mg/kg m.c. w 2 dawkach dobowych; \* Lek niezarejestrowany w Polsce

Źródło: opracowanie na podst. Rutkowska-Sak 2012.

#### Monitorowanie aktywności MIZS

Na pełne monitorowanie aktywności MIZS składa się:

- monitorowanie stanu zdrowia dziecka (ból, sprawność czynnościowa) – kwestionariusz CHAQ,
- ocena uszkodzenia stawowego i pozastawowego – wskaźnik JADI-A i JADI-E,
- monitorowanie stopnia uszkodzenia w stawach – punktacja Poznańskiego w RTG,
- monitorowanie uszkodzenia w tkankach około- i pozastawowych – USG, MRI, badanie okulistyczne,
- monitorowanie aktywności choroby – wskaźniki Gianiniego,
- monitorowanie parametrów rozwoju fizycznego oraz gęstości mineralnej kości – tabelaryczne normy percentylowe i densytometria.

Skuteczność leczenia MIZS ocenia się na podstawie:



- liczby stawów objętych aktywnym procesem chorobowym (czyli obrzękniętych, ale bez zniekształceń, z ograniczeniem zakresu ruchów na skutek bólu i/lub tkliwości),
- liczby stawów z ograniczonym zakresem ruchów,
- ogólnej oceny aktywności choroby przeprowadzonej przez lekarza na podstawie 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS),
- ogólnej oceny samopoczucia dziecka przeprowadzonej przez rodzica lub pacjenta na podstawie 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS),
- oceny sprawności za pomocą kwestionariusza Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ),
- wyniku OB.

Poniżej zestawiono dane dot. ilości osób aktywnie leczonych w Polsce (chorzy otrzymujący obecnie leki) we wskazaniu MIZS.

**Tabela 4. Ilość pacjentów leczonych biologicznie na MIZS z podziałem na linie terapii – dane z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych – SMPT na dzień 18 listopada 2013 r.)**

Linia leczenia	Liczba pacjentów
I linia	417
II linia	99
III linia	0
Razem	516

Źródło: opracowanie na podst. Stajszczyk 2013, <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013,123> (dostęp w dniu 29.05.2014)

Poniżej zestawiono szczegółowe dane dot. ilości pacjentów leczonych biologicznie w Polsce (chorzy otrzymujący obecnie leki) we wskazaniu MIZS z podziałem na leki (ADA – adalimumab, CZP – certolizumab, ETA – etanercept, INF – infliksimab, RTX – rytuksymab, **TCZ – tocilizumab**)

**Tabela 5. Ilość pacjentów leczonych biologicznie w Polsce we wskazaniu MIZS z podziałem na leki (ADA – adalimumab, CZP – certolizumab, ETA – etanercept, INF – infliksimab, RTX – rytuksymab, TCZ – tocilizumab) – dane z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych – SMPT na dzień 18 listopada 2013 r.)**

Leki	Liczba pacjentów
ADA	148
CZP	0
ETA	368
INF	0
RTX	0
<b>TCZ</b>	0
Razem	516

Źródło: opracowanie na podst. Stajszczyk 2013, <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013,123> (dostęp w dniu 29.05.2014)

### Przebieg naturalny i rokowanie

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów ma charakter przewlekły, z nawracającymi okresami zaostrzeń oraz poprawy. U dzieci, które zachorowały we wczesnym dzieciństwie, często dochodzi do zaburzeń rozwojowych (niskorosłość, asymetryczne zaburzenia wzrastania kośćca, „ptasi profil” – niedorozwój żuchwy) oraz tym większa tendencja do uogólnienia objawów choroby. Uwzględniony w klasyfikacji obraz kliniczny w pierwszych sześciu miesiącach choroby może w późniejszym okresie ulegać zmianom, np. postać uogólniona czy skąpostawowa może przejść w postać wielostawową. U 10–15% chorych na MIZS występuje zapalenie błony naczyniowej oka mogące doprowadzić do ciężkiej keratopatii, zaćmy oraz jaskry. Szczególnie dotyczy to chorych ze skąpostawową postacią MIZS. (Rutkowska-Sak 2009). U większości dzieci prognoza jest dobra, ale 5–10% pacjentów nie reaguje na konwencjonalne leczenie. Rzadko obserwuje się guzki podskórne. Zajęcie procesem zapalnym stawów biodrowych, skroniowo-żuchwowych i narządu wzroku jest oceniane jako „złośliwa lokalizacja” ze względu na upośledzenie istotnych funkcji czynnościowych. (Romicka W: Reumatologia kliniczna 2). Przez wiele lat sądzono, że większość dzieci

ostatecznie wyrasta z MIZS. Obecnie wiadomo, że połowa dzieci z MIZS ma jeszcze aktywne zapalenie stawów po 10 latach od rozpoznania, chyba że leczenie zostało odpowiednio dobrane (AAOS 2004).

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909990678273, RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990678266, RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 10 ml, kod EAN 5909990678259
<b>Substancja czynna</b>	Tocilizumab
<b>Droga podania</b>	Po rozcieńczeniu produkt RoActemra należy podawać chorym na RZS, uMIZS i wMIZS we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę.
<b>Mechanizm działania</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin; kod ATC: L04AC07. Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mL-6R), zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczonym przez sIL-6R i mL-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.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> <b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	16 stycznia 2009
<b>Wnioskowane wskazanie*</b>	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (M 08)
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	<u>Chorzy na uMIZS</u> Zalecana dawka u pacjentów powyżej 2 roku życia wynosi 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. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o stałe zmiany masy ciała pacjenta wraz z upływem czasu. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu RoActemra u dzieci w wieku poniżej 2 lat. <u>Chorzy na wMIZS</u> Zalecana dawka u pacjentów powyżej 2 roku życia wynosi 8 mg/kg, podawana raz na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 10 mg/kg, podawana raz na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o stałe zmiany masy ciała pacjenta wraz z upływem czasu. Nie ustalono profilu bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu RoActemra u

	dzieci w wieku poniżej 2 lat.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	<p>Produkt RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany 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 (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF). Produkt 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 RoActemra zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z metotreksatem.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: sacharoza, polisorbit 80, disodu fosforan dwunastowodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny, woda do wstrzykiwań</p> <p><u>Czynne, ciężkie zakażenia.</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym produkt RoActemra, zgłaszano ciężkie zakażenia, niekiedy zakończone zgonem. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem RoActemra u chorych z czynnym zakażeniem. Jeśli w trakcie leczenia rozwinie się u pacjenta ciężkie zakażenie, podawanie produktu RoActemra należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia produktem RoActemra u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub przewlekłymi zakażeniami lub z chorobami współistniejącymi (np. zapalenie uchyłków jelita, cukrzyca i śródmiąższowa choroba płuc), które mogą predysponować do zakażeń.</p>
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE
<p>* wskazanie rejestracyjne pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt RoActemra jest wskazany w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi. Produkt 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.</li> <li>• Produkt RoActemra w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (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 RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u pacjentów, u których kontynuowanie leczenia MTX nie jest wskazane.</li> </ul>	

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	RoActemra (tocilizumab), 1 fiolka a 4 ml, [redacted] RoActemra (tocilizumab), 1 fiolka a 20 ml, [redacted] RoActemra (tocilizumab), 1 fiolka a 10 ml, [redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Przyjęto, że zachowany zostanie obowiązujący podział na grupy limitowe – Tocilizumab znajduje się w osobnej grupie: 1106.0, Tocilizumab
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]



	<p>[Redacted text]</p>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p>[Redacted text]</p>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>[Redacted text]</p>
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	<p>[Redacted text]</p>



Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu MIZS

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	American College of Rheumatology (ACR 2013)	<p>Ogólne zalecenia dotyczące pacjentów z <b>MIZS</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dostawowe iniekcje GKS niezależnie od stosowanej równocześnie terapii (C), W przypadku gdy stosowanie GKS powoduje kliniczną poprawę przez co najmniej 4 miesiące terapia GKS może być powtarzana (B)</li> <li>- kontynuowanie terapii MTX podczas inicjacji terapii inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> (etanercept lub adalimumab) jest zalecane dla pacjentów, którzy wykazali częściową odpowiedź kliniczną na MTX (B). Brak jednak zgodności co do kontynuowania lub nie terapii MTX z anty-TNF w przypadku pacjentów charakteryzujących się słabą odpowiedzią kliniczną na MTX. Stosowanie zainicjowania dodatkowych czynników terapeutycznych w leczeniu MIZS jest zorganizowana w grupy i zależy od: aktywności, prognozy czy też obecnego sposobu leczenia. Wobec tego wyróżniono kilka grup terapeutycznych dla MIZS:</li> </ul> <p><b>1) zapalenie 4 lub mniej stawów – postać nielicznostawowa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niska aktywność choroby - inicjacja leczenia – monoterapia NLPZ (B)</li> <li>Aktywna postać - zalecane dostawowe iniekcje GKS (z lub bez dodatkowej terapii) (C)</li> <li>Wysoka aktywność choroby - MTX leczenie inicjujące</li> <li>SSA zalecana dla pacjentów z potwierdzoną kategorią artretyzmu zależną od zapalenia przyczepów ścięgniastych</li> <li>Umiarkowana/wysoka aktywność choroby o niskiej prognozie - TNF-<math>\alpha</math> zalecane dla pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej GKS dostawowe oraz terapię MTX (przez 3-mce/ 6m-cy) w maksymalnie tolerowalnej dawce (C)</li> </ul> <p><b>2) zapalenie 5 lub więcej stawów – postać wielostawowa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niska/umiarkowana aktywność - monoterapia NLPZ 1 miesiąc/2m-ce (C)</li> <li>Wysoka aktywność choroby – MTX przez 3-mce lub po miesięcznej kuracji NLPZ w przypadku niskiej aktywności MIZS przez 6m-cy (B)</li> <li>Wysoka aktywność choroby o złej prognozie lub nie/umiarkowana aktywność o złej prognozie – LEF (B)</li> <li>Niska, umiarkowana/wysoka aktywność choroby niezależnie od prognozy choroby – inhibitory TNF-<math>\alpha</math> zalecane dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali MTX lub <b>LEF</b> przez okres 3 m-ce (B)</li> <li>Drugi inhibitor TNF-<math>\alpha</math> - po okresie 4 miesięcy stosowania obecnego inhibitora TNF-<math>\alpha</math> w umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby (C)/po okresie 3 miesięcy w przypadku wysokiej aktywności o złej prognozie (D)/ po 6-miesięcznej terapii abataceptem w umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby (D)</li> <li><b>Abatacept</b> zalecany po terapii jednym z inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> stosowanym przez 4m-ce u pacjentów o wysokiej aktywności choroby / umiarkowanej o złej prognozie (B) lub po leczeniu więcej niż jednym inhibitorem TNF-<math>\alpha</math> sekwencyjnie u pacjentów z wysoką aktywnością choroby/niską aktywnością o złej prognozie (B)</li> <li>RTX – zalecany po leczeniu inhibitorem TNF-<math>\alpha</math> i abataceptem sekwencyjnie (C)</li> </ul> <p><b>3) Postać układowa</b> - rekomendacje dot. włączenia dodatkowych czynników terapeutycznych jest zorganizowane w 3 grupy terapeutyczne w zależności od postaci choroby i czasu jej trwania (leczenie inicjacyjne czy też kontynuacja), zaawansowania choroby w ocenie globalnej przez lekarza – <b>MD global</b> (<math>\approx</math>MD), czy też liczby stawów dotkniętych chorobą – <b>AJC</b>. Wobec tego wyróżniono:</p> <p><b>3a) Postać układowa, z aktywnymi cechami choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej</b></p> <p><u>Inicjacja terapii, opcje terapeutyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anakinra – pacjenci z MD <math>\geq</math> 5, niezależnie od AJC lub MD &lt; 5 i AJC &gt;0 (C)</li> <li>Układowa monoterapia GKS (<i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>) zalecana jest maksymalnie do 2 tyg. dla pacjentów o MD &lt; 5 oraz AJC &gt;4 lub dla wszystkich</li> </ul>



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>pacjentów z MD <math>\geq 5</math>, niezależnie od AJC (C)</p> <p>Kontynuacja terapii GKS powyżej miesiąca u pacjentów z trwającą aktywnością choroby jest nieodpowiednia (D)</p> <p>Inicjująca monoterapia NLPZ jest zalecana dla pacjentów wcześniej nieleczonych o MD <math>&lt; 5</math> niezależnie od AJC (D), choć gdy MD <math>\geq 5</math> oraz AJC <math>&gt; 0</math> terapia ta nie jest odpowiednia (D). Kontynuacja terapii NLPZ powyżej miesiąca u pacjentów z trwającą aktywnością choroby jest niewłaściwe (D).</p> <p><u>Kontynuacja leczenia, opcje terapeutyczne:</u></p> <p>Abatacept zalecany jest tylko dla pacjentów z MD <math>\geq 5</math> oraz AJC <math>&gt; 4</math> po sekwencyjnej próbie inhibitorem IL-1 oraz <b>tocilizumabem</b> (D) lub DMARD + inhibitor IL-1 lub <b>tocilizumab</b> (D). W pozostałych przypadkach rozpatrując różne kombinacje MD oraz AJC jest niepoprawne, wyjątkiem są osoby, które przyjmowały wcześniej inhibitor IL-1 oraz <b>tocilizumab</b> sekwencyjnie (D).</p> <p>Anakinra zalecana jest po inicjacji monoterapią GKS (A) oraz NLPZ (C).</p> <p>Inhibitor kalcyneuryny zalecany jest tylko u pacjentów z MD <math>\geq 5</math> oraz AJC = 0 po próbie leczenia inhibitorem IL-1 oraz <b>tocilizumabem</b> sekwencyjnie (C). W pozostałych przypadkach odnośnie wskaźników MD oraz AJC stosowanie anakinry jest niewłaściwe (D). Wyjątkiem są pacjenci, którzy otrzymali sekwencyjnie inhibitor IL-1 oraz <b>tocilizumab</b> (C) lub naprzemiennie DMARD + inhibitor IL-1/<b>tocilizumab</b>.</p> <p>Kanakinumab zalecany jest po monoterapii GKS (A), MTX oraz LEF (A), anakinra (B) lub <b>tocilizumabem</b> (C) niezależnie od MD oraz AJC. Jest także zalecany gdy MD <math>\geq 5</math> niezależnie od AJC, jednak wyjątkiem jest wcześniejsza monoterapia NLPZ (C).</p> <p>Monoterapia GKS zalecana jako jedna z opcji po nieudanym leczeniu monoterapią NLPZ przy MD <math>&lt; 5</math> oraz AJC <math>&gt; 0</math> lub MD <math>\geq 5</math> niezależnie od AJC (C). Uzupełniająca terapia GKS jest odpowiednia do rozważań w każdym momencie leczenia (D), szczególnie rekomendowane są dostawowe iniekcje GKS (C).</p> <p>MTX oraz LEF zalecane są dla pacjentów z MD <math>&lt; 5</math> oraz AJC <math>&gt; 0</math> po leczeniu monoterapią GKS (C), inhibitorem IL-1 (D) lub <b>tocilizumabem</b> (D). Dla pacjentów z MD <math>\geq 5</math> oraz ACJ <math>&gt; 0</math> tylko po terapii inhibitorem IL-1 oraz <b>tocilizumabem</b> (C). Niewłaściwe jest leczenie tymi preparatami gdy ACJ = 0 a także niezależnie od MD (D).</p> <p>Inhibitory TNF-<math>\alpha</math> zalecane są u pacjentów z ACJ <math>&gt; 4</math>, niezależnie od MD po próbie leczenia inhibitorem IL-1 lub <b>tocilizumabem</b> (C). Inicjacja leczenia anty-TNF-<math>\alpha</math> zalecana jest także po próbie leczenia inhibitorem IL-1 a także <b>tocilizumabem</b> sekwencyjnie w przypadku gdy ACJ <math>&gt; 0</math> a wartość wskaźnika MD nieistotna, (C);</p> <p>Nie zaleca się stosowania anty-TNF-<math>\alpha</math> gdy wskaźnik MD <math>\geq 5</math> oraz ACJ = 0 (D) lub gdy MD <math>&lt; 5</math> oraz ACJ = 0 (D), wyj. Próba leczenia inhibitorem IL-1 lub/oraz <b>tocilizumabem</b>.</p> <p><b>Tocilizumab</b> jest zalecany po leczeniu monoterapii GKS (A), MTX lub LEF (B) lub anakinra (B) niezależnie od ACJ oraz MD. Poza tym jest także rekomendowany u pacjentów z MD <math>\geq 5</math> niezależnie od ACJ, wyj. pacjenci leczeni wcześniej NLPZ monoterapią (C).</p> <p><u>Do leków niepewnych oraz nieodpowiednich dla kontynuacji leczenia należą:</u> skojarzenie niebiologicznych DMARD (MTX + LEF lub inh. kalcyneuryny), riloncept (D), rytuksymab gdy ACJ = 0 niezależnie od MD lub gdy MD <math>&lt; 5</math> a ACJ <math>&lt; 4</math> (D) a także gdy MD <math>&lt; 5</math> oraz ACJ <math>&gt; 4</math> lub MD <math>\geq 5</math> a ACJ <math>&gt; 0</math> (D). Wyjątkiem dla rytuksymbu, gdzie zaleca się leczenie tym preparatem są pacjenci po próbie leczenia inh. IL-1 oraz <b>tocilizumabem</b> sekwencyjnie lub DMARD + inh. IL-1 oraz <b>tocilizumabem</b>.</p> <p><b>3b) Postać układowa, bez aktywnych cech choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej</b> (poniższe rekomendacje nie zależą od MD)</p> <p><u>Inicjacja terapii, opcje terapeutyczne:</u></p> <p>GKS podawane dostawowo zalecane gdy ACJ <math>\leq 4</math> (C), dla ACJ <math>&gt; 4</math> są niepewną opcją terapeutyczną.</p> <p>MTX oraz LEF zalecane gdy ACJ <math>&gt; 4</math> (C).</p>



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje															
		<p>Monoterapia NLPZ dla pacjentów z ACJ &gt;0, którzy nie otrzymywali wcześniej innej terapii (max. 1 miesiąc) (D). Kontynuacja leczenia dłużej niż 2 miesiące u pacjentów z trwającą aktywnością choroby jest niewłaściwe (D).</p> <p><u>Kontynuacja leczenia, opcje terapeutyczna:</u>            Abatacept jest zalecany u pacjentów z ACJ &gt;0 po leczeniu MTX lub LEF (B), anakinra (D) lub <b>tocilizumab</b> (D).            Anakinra zalecana jako opcja terapeutyczna dla pacjentów z ACJ &gt;4 po nieudanej terapii dostawowych iniekcji NLPZ (B) lub też z ACJ &gt;0 następująco po leczeniu MTX lub LEF (D).            Kanakinumab u pacjentów z ACJ &gt;4 ale tylko po próbie leczenia DMARD + anakinra lub <b>tocilizumab</b> (B)/ DMARD + TNF-α (B) lub abatacept (C).            MTX lub LEF zalecana gdy ACJ &gt;0 po podaniu dostawowych iniekcji (C), NLPZ (C) lub inh. IL-1 (D) lub <b>tocilizumab</b> (D).            TNF-α zalecany gdy ACJ &gt;0 po leczeniu MTX lub LEF (C) anakinra (D) lub <b>tocilizumab</b> (D).  <b>Tocilizumab</b> zalecany u pacjentów z ACJ &gt;0 po leczeniu anakinra (B) lub MTX lub LEF (B).  <u>Do leków niepewnych oraz nieodpowiednich dla kontynuacji leczenia należą:</u> MTX lub LEF, rilonacept, rytuksymab (wyj. Pacjenci otrzymujący wcześniej inh. IL-1 oraz ocilizumab sekwencyjnie, a także DMARD w skojarzeniu z inh. IL-1 oraz <b>tocilizumab</b>).</p> <p><b>3c) Postać układowa z cechami dotyczącymi MAS</b>  <u>Inicjacja terapii, opcje terapeutyczne:</u> Anakinra (C), inhibitor kalcyneuryny (C), układowa monoterapia GKS (p.o. lub i.v.) (C), Kontynuacja monoterapii GKS ≥ 2 tyg. z trwającymi cechami choroby dot. MAS jest niewłaściwa (D).  <u>Do leków niepewnych oraz nieodpowiednich dla kontynuacji leczenia należą:</u> abatacept (D), kanakinumab (wyjątkiem są pacjenci z MD &lt; 5, którzy wcześniej nie otrzymali innej terapii, D), MTX oraz LEF (D), rytuksymab (D), inhibitory TNF-α oraz dożylnie immunoglobuliny (wyjątkiem są pacjenci, którzy mieli próby leczenia inhibitorem kalcyneuryny w skojarzeniu z anakinrą, D).            4 kategorie poziomu dowodów: A – RCT; B – nierandomizowane badanie, w tym retrospektywne kohortowe; C – niekontrolowane badania, w tym serie przypadków; D – opinia eksperta.</p>															
USA	<p><b>Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ 2012)</b></p>	<p>Leki należące do biologicznych DMARD stosowane u pacjentów z <b>MIZS</b> po niepowodzeniu terapią DMARD: MTX, SSA, które oceniano w przeglądzie systematycznym AHRQ (<i>Agency for Health Care Research and Quality</i>) to: abatacept (zatwierdzony przez FDA w MIZS), adalimumab (zatwierdzony przez FDA w MIZS), anakinra, canakinumab, etanercept (zatwierdzone przez FDA w MIZS), infliximab, immunoglobuliny dożylnie (IVIG), rilonacept, rituximab, <b>tocilizumab</b> (zatwierdzony przez FDA w MIZS).</p> <p>Inhibitory IL-1: anakinra, rilonacept oraz canakinumab stosowane są przede wszystkim w postaci układowej MIZS. Natomiast inhibitory IL-6 tj. <b>tocilizumab</b> są bardziej efektywne w leczeniu postaci układowej i mogą być używane także w leczeniu postaci wielostawowej MIZS.</p>															
Polska	<p><b>Sekcja Pediatria i Reumatologia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR 2012)</b>            [Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów: Reumatologia wieku rozwojowego]            (Rutkowska-Sak 2012)</p>	<p>Tabela poniżej przedstawia strategię terapeutyczną dla poszczególnych postaci MIZS aktualne od roku 2012 uwzględniające stanowisko EULAR, ACR, dodatkowo uzgodnione z członkami Sekcji Pediatrii Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego.</p> <p>Tabela. Leczenie MIZS.</p> <table border="1" data-bbox="674 1225 2112 1425"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="674 1225 2112 1254">Strategie terapeutyczne w MIZS</th> </tr> <tr> <th data-bbox="674 1254 1070 1283">Podtyp</th> <th data-bbox="1070 1254 1547 1283">Leki I rzutu</th> <th data-bbox="1547 1254 2112 1283">Ciężki lub nawrotowy przebieg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="674 1283 1070 1337">skąpostawowa przetrwała forma</td> <td data-bbox="1070 1283 1547 1337">IAS +/- NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku</td> <td data-bbox="1547 1283 2112 1337">MTX, możliwa konieczność anty-TNF przy czynnikach złej prognozy</td> </tr> <tr> <td data-bbox="674 1337 1070 1391">rozszerzająca się wielostawowa</td> <td data-bbox="1070 1337 1547 1391">MTX, +/- IAS, +/- NLPZ</td> <td data-bbox="1547 1337 2112 1391">możliwa konieczność zastosowania innego DMARD (SSA, CsA, AZT), +/- IAS, +/- prednizon,</td> </tr> <tr> <td data-bbox="674 1391 1070 1425">układowa z dominującymi</td> <td data-bbox="1070 1391 1547 1425">postępowanie jak w postaci wielo- lub</td> <td data-bbox="1547 1391 2112 1425">anty-IL-6, anty-TNF</td> </tr> </tbody> </table>	Strategie terapeutyczne w MIZS			Podtyp	Leki I rzutu	Ciężki lub nawrotowy przebieg	skąpostawowa przetrwała forma	IAS +/- NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku	MTX, możliwa konieczność anty-TNF przy czynnikach złej prognozy	rozszerzająca się wielostawowa	MTX, +/- IAS, +/- NLPZ	możliwa konieczność zastosowania innego DMARD (SSA, CsA, AZT), +/- IAS, +/- prednizon,	układowa z dominującymi	postępowanie jak w postaci wielo- lub	anty-IL-6, anty-TNF
Strategie terapeutyczne w MIZS																	
Podtyp	Leki I rzutu	Ciężki lub nawrotowy przebieg															
skąpostawowa przetrwała forma	IAS +/- NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku	MTX, możliwa konieczność anty-TNF przy czynnikach złej prognozy															
rozszerzająca się wielostawowa	MTX, +/- IAS, +/- NLPZ	możliwa konieczność zastosowania innego DMARD (SSA, CsA, AZT), +/- IAS, +/- prednizon,															
układowa z dominującymi	postępowanie jak w postaci wielo- lub	anty-IL-6, anty-TNF															

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	
		objawami stawowymi	skąpostawowej w zależności od liczby zajętych satwów
		układowa z dominującymi objawami narządowymi	CsA, talidomid*, przeszczep komórek macierzystych szpiku
		z towarzyszącym enthesitis	MTX lub SSA, możliwa konieczność anty-TNF
		łuszczycowe zapalenie stawów	ant-TNF-α
		wszystkie	chlorochina lub hydroksychlorochina (możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym)
		wszystkie	przeszczep komórek macierzystych szpiku w każdej postaci przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia
		<p>w przypadku obecności czynników złej prognozy należy rozważyć intensyfikację leczenia we wczesnym okresie choroby</p> <p>*lek niezarejestrowany w Polsce, IAS – iniekcje dostawowe steroidów, CsA – cyklosporyna 2,5 – 5 mg/kg m.c. w 2 dawkach dobowych, SSA – 30 mg/kg m.c. w 2 dawkach dobowych, MTX 15-20 mg/m<sup>2</sup> p.c. p.o. lub s.c. 1 raz w tygodniu, chlorochina (Arechin) 6 mg/kg m.c. 1 raz na dobę.</p> <p>Pomimo leczenia ogólnego i miejscowego GKS w przypadku nawracających wysięków w stawach wykonuje się niekiedy synowektomię. Niezbędnym elementem leczenia jest fizjoterapia. Leczenie operacyjne czasami staje się konieczne przy stałym postępie choroby.</p>	
Polska	<p><b>Sekcja Pediatryczna Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR 2009)</b></p> <p>Zespół Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii, dot. teapii biologicznej w leczeniu MIZS (Rutkowska-Sak 2009);</p> <p>Stanowisko Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii – aktualizacje dotyczące postaci</p>	<p>Leczenie farmakologiczne rozpoczyna się natychmiast po rozpoznaniu, do tego czasu stosuje się leczenie objawowe NLPZ. Strategia leczenia zależy od początku i przebiegu choroby, powinna zainicjować i utrzymać remisję choroby. W aktualnej praktyce po rozpoznaniu wykorzystywane są DMARD m.in. MTX, CsA, SSA, chlorochina, azatiopryna. W niektórych przypadkach stosuje się dożylnie wlewy immunoglobulin, zwłaszcza w postaci układowej.</p> <p>Terapia biologiczna wprowadzana u chorych z dużą aktywnością choroby po nieskuteczności tradycyjnej terapii, którą ocenia się po zastosowaniu terapii skojarzonej co najmniej 2 tradycyjnymi DMARD, w tym MTX w dawce 10–20 mg/m<sup>2</sup> p.c. raz w tygodniu (maks. 25 mg/tydzień) przez co najmniej 3 miesiące. Odstąpić można od leczenia MTX w przypadku nietolerancji leku lub przeciwwskazań do jego podawania. W Polsce do leczenia MIZS zarejestrowane są dwa leki biologiczne anty-TNF: etanercept oraz adalimumab w monoterapii lub dołączone do dotychczas podawanych DMARD. Najlepsze wyniki uzyskano u dzieci z wielostawową postacią choroby w przypadku leczenia etanerceptem. Obserwowano dobrą skuteczność leczenia adalimumabem w MIZS powikłanych zapaleniem błony naczyniowej oka, nawet przy braku odpowiedzi na wcześniej stosowaną inną terapię inhibitorami TNF-α.</p> <p>Kryteria wykluczające leczenie biologiczne u dzieci i młodzieży z MIZS należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stwierdzenie ciąży, okres karmienia;</li> <li>• nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;</li> <li>• niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA);</li> <li>• przebyte infekcje, takie jak: zapalenie wątroby, płuc, śródmiąższowe zapalenie nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>• przebyte zakażenia oportunistyczne w ciągu ostatnich 2 m-cy (np. półpasiec), aktywne infekcje CMV, <i>P. carinii</i>, opornych na leki atypowych zapaleń płuc, zak. gruźlicze;</li> <li>• udokumentowana infekcja HIV;</li> <li>• nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia;</li> <li>• stwierdzone schorzenia układu nerwowego, a zwłaszcza stwardnienie rozsiane;</li> <li>• wystąpienie pancytopenii i anemii aplastycznej;</li> <li>• stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także wyleczone w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>• źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze.</li> </ul>	


Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<b>MIZS o początku uogólnionym (Żuber 2013)</b>	<p>Aktualizacje dot. postaci uogólnionej MIZS z 2013 r. wymieniają podstawowe zasady leczenia, do których należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie rozpoczęte jak najwcześniej po rozpoznaniu;</li> <li>- zależne od typu początku choroby, przebiegu klinicznego, obecności czynników złej prognozy oraz aktywności choroby;</li> <li>- modyfikowalne (w zależności od odpowiedzi na terapię);</li> <li>- kompleksowe, uwzględniające rehabilitację, opiekę psychologiczną.</li> </ul> <p>W zależności od dominujących objawów obrano 2 strategie leczenia postaci uogólnionej:</p> <p>1) <b>postać z dominującymi objawami narządowymi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTX nie znajduje zastosowania w leczeniu początkowym</li> <li>• NLPZ w czasie ustalania rozpoznania (&lt; 1 miesiąc przy utrzymujących gorączkach)</li> <li>• GKS <i>p.o. i.v.</i> - lek I rzutu w przypadku wystąpienia stanów gorączkowych z dużą aktywnością choroby (np. prednizon maks. 2 mg/kg m.c.), zmniejszane miejscowo do dawki podtrzymującej - 0,1-0,5 mg/kg m.c. na dobę (lub dawki równoważne innych GKS)</li> <li>• GKS <i>i.v.</i> (pulsy steroidowe), np. metyloprednizolon w dawce 10-30 mg/kg m.c. na dobę, z następczym leczeniem GKS <i>p.o.</i></li> <li>• inhibitory IL-1 (anakinra jest zarejestrowana w UE jedynie w RZS) oraz IL-6 (<b>Tocilizumab</b> posiada rejestracje EMA, FDA dla postaci układowej MIZS) gdy obecne czynniki złego rokowania</li> <li>• <b>Tocilizumab</b> gdy objawy utrzymują się po 6 tyg. stosowania pełnych dawek GKS lub gdy ponownie wystąpiła gorączka oraz utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby (VAS &gt; 7)</li> <li>• IVIG</li> <li>• CsA, talidomid (doniesienia w piśmiennictwie), przeszczep komórek szpiku – przypadki odporne</li> </ul> <p>2) <b>postać z dominującymi objawami stawowymi</b> – zalecane jest postępowanie tj. w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NLPZ (niska aktywność choroby i dobre rokowanie), równocześnie GKS dostawowo (&lt; 1 miesiąc gdy utrzymują się objawy aktywnej choroby)</li> <li>• MTX – bezwzględnie podawany nie później niż 6 tyg. od początku choroby</li> <li>• Inh. TNF-<math>\alpha</math> w skojarzeniu (po 3 m-cach terapii MTX gdy aktywność choroby nadal jest wysoka lub umiarkowana)</li> <li>• <b>Tocilizumab</b> zalecany w przypadku wysokiej aktywności choroby utrzymującej się ponad 6 m-cy, co najmniej 5 stawów aktywnych zapalnie (lub co najmniej 2 stawy + gorączka) oraz brak wystarczającej odpowiedzi na GKS i NLPZ</li> <li>• Abatacept – u chorych po nieskutecznym leczeniu inh. TNF-<math>\alpha</math>, u których podanie inh.kalcyneuryny nie jest rekomendowane</li> </ul>
Niemcy	<b>German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology (GKJR 2012)</b>	<p><b>Terapia farmakologiczna MIZS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rekomenduje się następujące NLPZ w leczeniu MIZS: diclofenac, naproxen, ibuprofen i indometacin (poziom dowodów I-II, stopień rekomendacji A). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań dla wymienionych preparatów można stosować celekoksyb (poziom dowodów I-II, stopień rekomendacji B-C).</li> <li>2. Dostawowe iniekcje GKS są zalecane oraz mogą stanowić element terapii I linii (poziom dowodów II, stopień rekomendacji A).</li> <li>3. Rekomenduje się systemowe podanie GKS w MIZS o wysokiej aktywności u dzieci i młodzieży z: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. uMIZS,</li> <li>b. objawami narządowymi MIZS,</li> <li>c. seropozytywnym wMIZS,</li> <li>d. jako terapia pomostowa do czasu osiągnięcia pełnego efektu klinicznego DMARDs (poziom dowodów III, stopień rekomendacji A).</li> </ol> </li> </ol>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>4. MTX, leczenie biologiczne oraz immunosupresyjne stosuje się u dzieci i młodzieży z wMIZS po niepowodzeniu NLPZ i dostawowych GKS.</p> <p>5. Zastosowanie sulfasalazyny lub leflunomidu jest zalecane w przypadku niedostatecznej skuteczności MTX lub etanerceptu lub gdy którykolwiek z nich nie może zostać użyty (poziom dowodów II, stopień rekomendacji B).</p> <p>6. Leczenie antagonistami TNF-<math>\alpha</math> (adalimumab lub etanercept) jest wskazane u osób z wMIZS w przypadku niedostatecznej skuteczności terapeutycznej NLPZ i GKS oraz przy braku odpowiedzi na leczenie MTX (poziom dowodów, stopień rekomendacji A).</p> <p>7. Zastosowanie leczenia anakinrą lub <b>tocilizumabem</b> może być rekomendowane w leczeniu dzieci i młodzieży z nawracającą postacią uMIZS (poziom dowodów II, stopień rekomendacji A).</p> <p>8. Pacjenci z wMIZS bez ogólnoustrojowych objawów z opornością na leczenie MTX i antagonistami TNF-<math>\alpha</math> mogą odnieść korzyść z wdrożenia leczenia abataceptem (poziom dowodów III, stopień rekomendacji C).</p>
Portugalia	<p><b>Sekcja Pediatria Portugalskiego Towarzystwa Reumatologicznego (SPR 2012)</b></p>	<p>Celem opracowania SPR 2012 była aktualizacja portugalskich wytycznych dotyczących terapii biologicznej w MIZS w oparciu o dowody naukowe uzyskane w ramach przeszukania bazy MEDLINE. <u>Nie odniesiono się do stosowania TOC u pacjentów z wMIZS, gdyż w momencie opracowywania wytycznych lek nie był jeszcze zarejestrowany do stosowania w wMIZS.</u></p> <p><b>Kryteria rozpoczęcia terapii biologicznej</b></p> <p>1. Do leczenia biologicznego kwalifikują się pacjenci z aktywnym zapaleniem stawów z <math>\geq 5</math> zajętymi stawami pomimo standardowej terapii. Decyzja o wcześniejszym rozpoczęciu terapii biologicznej lub o rozpoczęciu jej u pacjentów z gorączką i innymi objawami ogólnymi powinna być podjęta indywidualnie, przy uwzględnieniu czynników prognostycznych, stanu zdrowia i działań niepożądanych leków.</p> <p>2. Terapia biologiczna może być rozpoczęta u pacjentów z:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>aktywnym MIZS o przebiegu wielostawowym pomimo stosowania NLPZ, dostawowych iniekcji GKS i DMARD, w tym MTX przez <math>\geq 3</math> miesięcy w maksymalnej dawce,</li> <li>przetrwiałymi, ciężkimi objawami ogólnymi, bez względu na dotychczasowe leczenie,</li> <li>zapaleniem błony naczyniowej pomimo stosowania GKS i leków immunosupresyjnych,</li> <li>koniecznością długoterminowego leczenia GKS lub ciężkimi działaniami niepożądanymi z powodu tej terapii.</li> </ol> <p>3. Wybór terapii biologicznej musi uwzględniać podtyp MIZS, wiek dziecka, indywidualną ocenę ryzyka i wskazania rejestracyjne produktu.</p> <p><b>Kryteria kontynuacji terapii biologicznej</b></p> <p>4. Terapia biologiczna powinna być kontynuowana u pacjentów z wMIZS, którzy uzyskali co najmniej ACR 30 po 3 miesiącach, lub u osób z uMIZS bez obecności objawów ogólnych.</p> <p>5. W przypadku niezadawalającej odpowiedzi należy rozważyć zmianę terapii biologicznej lub rozpoczęcie terapii alternatywnej.</p> <p>6. Próba redukcji dawki lub przerwania terapii biologicznej może zostać podjęta, jeżeli remisja choroby została osiągnięta i utrzymana przez ponad 24 miesiące.</p> <p><b>Rekomendacje dotyczące bezpieczeństwa</b></p> <p>7. Wszyscy pacjenci muszą zostać przebadani pod kątem infekcji gruźliczych przed rozpoczęciem terapii biologicznych.</p> <p>8. Narodowy program szczepień powinien zostać zaktualizowany przed wprowadzeniem terapii biologicznej.</p> <p>9. Żywe, atenuowane szczepionki nie powinny być podawane podczas terapii biologicznej.</p> <p>10. Terapia biologiczna powinna być wstrzymana przed planowymi operacjami i kontynuowana jedynie w przypadku braku infekcji i po zagojeniu rany pooperacyjnej.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>11. Terapia biologiczna nie powinna zostać zainicjowana w przypadku aktywnych infekcji i powinna być przerwana w przypadku ciężkiej infekcji do czasu jej opanowania.</p> <p>12. Należy rozważyć immunizację bierną w przypadku kontaktu z osobami zakażonymi.</p> <p><b>Schemat postępowania w leczeniu MIZS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wMIZS i nrMIZS <ul style="list-style-type: none"> <li>– I linia: Metotreksat, inne syntetyczne DMARDs (Leflunomid) ± dostawowe iniekcje GKS ± systemowe GKS</li> <li>– II linia: Antagoniści TNF-α, Abatacept</li> </ul> </li> <li>• uMIZS <ul style="list-style-type: none"> <li>– I linia: NLPZ, systemowe GKS ± Metotreksat</li> <li>– II linia: Anakinra, <b>Tocilizumab</b></li> </ul> </li> </ul>

\* Ponadto odnaleziono rekomendacje Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA 2012) i Royal Australian College of General Practitioner (RACGP 2009), jednakże ze względu na niższą przydatność w analizowanym problemie zdrowotnym, nie zostały dokładnie omówione. Zalecenia RACGP 2009 dotyczą diagnozy oraz terapii objawów MIZS przez lekarzy pierwszego kontaktu, podczas gdy stosowanie terapii biologicznej, będące przedmiotem niniejszego opracowania, prowadzone jest przez wysoko wyspecjalizowane ośrodki. W zaleceniach CARRA 2012 przedstawiono propozycję 4 różnych schematów terapeutycznych w leczeniu uMIZS wypracowane na drodze konsensusu eksperckiego, przy czym nie podano szczegółowych rekomendacji odnośnie ich stosowania i nie przedstawiono algorytmu postępowania z pacjentem.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu MIZS w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Obecnie u dzieci z mizs stosowany jest: -etanerecept - zarejestrowany od 2 r.ż. w postaci wielostawowej i nielicznostawowej rozszerzającej się oraz od 6 r.ż. w łuszczykowym zapaleniu stawów i zapaleniu stawów z towarzyszącym zapaleniem ścięgien. Refundacja etanerceptu obejmuje wyłącznie postać wielostawową od 4 r.ż., -adaiimumab - zarejestrowany od 2 r.ż. w postaci	Tocilizumab (RoActemra) powinien zastąpić dostępne w refundacji biokery TNF-a (etanerecept, adalimumab) we wskazaniu układowa postać mizs, ponieważ biokery TNF-a nie mają rejestracji dla tego wskazania.	Nie wiem	W postaci układowej etanercept i adalimumab wykazują skuteczność w około 30%, tocilizumab w 90%.	W postaci układowej – tocilizumab W postaci wielostawowej – z równą skutecznością etanercept, adalimumab, tocilizumab

## „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08)”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	wielostawowej. Refundacja dotyczy wyłącznie chorych powyżej 13 r.ż. Pozostałe wskazania wymagają indywidualnej zgody Komitetu ds. Leczenia Biologicznego w Polsce				
<p><b>Prof. dr hab. Witold Tlustochowicz</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii</p>	<p>Na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów wg danych NFZ w Polsce choruje około 10 tysięcy dzieci, z czego około 1000 z nich na postać układową. Podstawą leczenia postaci skąpo i wielostawowej jest metotreksat na który większość chorych odpowiada dobrze i dobrze go toleruje. Jego nieskuteczność (ewentualnie także drugiego leku syntetycznego) jest wskazaniem do leczenia lekami biologicznymi (anty TNF lub tocilizumab) (u 10-15%, w Polsce leczone jest kilkadziesiąt dzieci). W postaci układowej tocilizumab jest stosowany w przypadku niepowodzenia leczenia glikokortykosteroidami w połączeniu z metotreksatem, w świetle obecnych danych jest lekiem biologicznym z wyboru. Należy liczyć że będzie to około 300-400 chorych z tą postacią. Łącznie ilość chorych na mizs leczonych tocilizumabem szacuję na około 500 rocznie, większość z nich obecnie jest leczona lekami anty TNF.</p>	<p>Leczenie lekami anty TNF zarówno w postaci układowej jak i wielostawowej.</p>	<p>Leki anty TNF. Szacuję roczny koszt leczenia jednego chorego na 45 tysięcy złotych (nie posiadam danych na temat dokładnej ceny ze względu na mechanizm pay back)</p>	<p>Tocilizumab w postaci układowej. W postaci wielostawowej jest on równoważny z lekami anty TNF.</p>	<p>Lekiem rekomendowanym jest metotreksat, w początkowy okresie leczenia łączony z glikokortykosteroidami. W przypadku niepowodzenia tego postępowania w postaci wielostawowej można użyć innego leku syntetycznego (sulfasalazyna, chlorochina, leflunomid), bądź podać lek biologiczny. Lekiem tym jest anty TNF alfa lub tocilizumab. W przypadku postaci układowej nie jest rekomendowane podawanie kolejnego leku syntetycznego, bezpośrednio po niepowodzeniu leczenia metotreksatem i glikokortykosteroidami zalecany jest tocilizumab jako lek z wyboru. Leki anty TNF nie są tutaj zalecane.</p>



„Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08)”

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>Adalimumab – zarejestrowany do leczenia postaci wielostawowej MIZS od 2 r życia. Refundacja dotyczy tylko dzieci powyżej 13 roku życia.</p> <p>Etanercept – zarejestrowany do leczenia postaci wielostawowej i nielicznostawowej rozszerzającej się od 2 roku życia oraz w łuszczycowym zapaleniu stawów z towarzyszącym zapaleniu przyczepów ścięgniastych od 6 roku życia.</p> <p>Refundacja dotyczy tylko dzieci z postacią wielostawową od 4 roku życia.</p> <p>W przypadku konieczności leczenia dzieci młodszych wymagana jest indywidualna zgoda Komitetu ds. Leczenia Biologicznego w Polsce.</p>	Tocilizumab jako jedyny lek biologiczny ma rejestrację i udokumentowaną skuteczność w leczeniu postaci układowej MIZS i powinien zastąpić etanercept i adalimumab.	Metotreksat.	W postaci układowej największą udokumentowaną skuteczność bo aż 80% ma tocilizumab, inhibitory TNF-alfa (etanercept, abatacept wykazują skuteczność u 30% chorych dzieci).	Postać wielostawowa MIZS jednakowa skuteczność: etanercept, adalimumab, tocilizumab. Postać układowa MIZS – z wyboru ze względu na najwyższą skuteczność tocilizumab

Tabela 12. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu MIZS (OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: B. Leki dostępne w ramach programu lekowego</b>										
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	1050.4, blokery TNF - golimumab	3 696,84	3 881,68	3 881,68	1) B.35. Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3); 2) <b>B.33.</b> Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);	bezpłatne	0 zł
		1 ampułkostrzykawką	5909990717200		3 696,84	3 881,68	3 881,68			

## „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08)”

								3) B.36. Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)		
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4363,63	4363,63	1) B.35. Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3); 2) <b>B.33.</b> Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).; 3) B.36. Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45) 4) B.47. Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0); 5) B.32. Leczenie choroby Leśniowskiego- Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)	bezpłatne	0 zł
Infliximabum	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1050.3, blokery TNF - infliximab	1584,36	1663,58	1508,22	1) B.35. Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3); 2) <b>B.33.</b> Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08); 3) B.36. Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45); 4) B.32 Leczenie choroby Leśniowskiego- Crohna (chLC) (ICD-10 K 50) 5) B.55. Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51).	bezpłatne	0 zł
	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania a roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. a 20 ml	5909990900114		2113,8	2219,49	1508,22			
	Remsima, proszek do sporządzania	1 fiol.	5909991086305		1436,4	1508,22	1508,22			



## „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08)”

	a koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg									
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz. (+8gaz k.z alkoh.)	5909990618217	1050.2, blokery TNF - etanercept	1998	2097,9	2097,9	1) B.35. Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);  2) <b>B.33.</b> Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);  3) B.36. Leczenie inh bitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD- 10 M 45)	bezpłatne	0 zł
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gaz k.z alkoh.)	5909990618255		3996	4195,8	4195,8			
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwacz u, 50 mg	4 wstrz. (+8gaz k.z alkoh.)	5909990712755		3996	4195,8	4195,8			
	Enbrel, proszek i rozpuszczaln ik do sporządzeni a roztworu do wstrzykiwań, 25 (25mg/ml)	4 fiol. + 4amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938		1998	2097,9	2097,9			
	Enbrel, proszek i rozpuszczaln ik do sporządzani a roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. (+4amp.- strz.+akces)	5909990880881		799,2	839,16	839,16			
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzani a roztworu	2 fiol. a 10 ml	5909990418817	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	1) <b>B.33.</b> Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów	bezpłatne	0 zł

„Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08)”

	do infuzji, 100 mg							o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);					
	MabThera, koncentrat do sporządzania a roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990418824		6112,52	6418,15	6418,15	2) B.12. Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82, C 83)					
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,375 ml)	5907626701852	1028.1, Methotrexatum s.c.	20,16	21,17	21,17	1) B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);  2) B.34. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o dużej i umiarkowanej aktywności choroby lekami modyfikującymi przebieg choroby (ICD-10 M 05, M 06, M 08)	bezpłatne	0 zł			
		1 amp.-strz. (0,5 ml)	5907626701913		26,89	28,23	28,23						
		1 amp.-strz. (0,75 ml)	5907626702033		40,33	42,35	42,34						
		1 amp.-strz. (1 ml)	5909990735235		53,77	56,46	56,45						
		1 amp.-strz. (1,25 ml)	5909990735266		67,23	70,59	70,57						
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko- strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,15 ml	5909990791255	1028.1, Methotrexatum s.c.	53,09	55,74	21,17				1) B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);  2) B.34. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o dużej i umiarkowanej aktywności choroby lekami modyfikującymi przebieg choroby (ICD-10 M 05, M 06, M 08)	bezpłatne	0 zł
		1 amp.-strz. a 0,2 ml	5909990791309		50,45	52,97	28,23						
		1 amp.-strz. a 0,3 ml	5909990791361		65,55	68,83	42,34						
		1 amp.-strz. a 0,4 ml	5909990791446		81,02	85,07	56,45						
		1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990791491		90,2	94,71	70,57						
		1 amp.-strz. a 0,25 ml	5909990822171		58	60,9	35,28						
		1 amp.-strz. a 0,35 ml	5909990822195		73,29	76,95	49,4						
		1 amp.-strz. a 0,45 ml	5909990822201		85,55	89,83	63,51						
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.</b>													
Leflunomidum	Arava, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (but.)	5909990977826	136.0, Leki przeciwnowotworo	53,78	66,06	60,5	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów oraz	ryczałt	8,76			

„Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08)”

	Arava, tabl. powl., 20 mg	30 tabl. (but.)	5909990977925	we i immunomodulujące - leki immunosupresyjne – leflunomid	102,6	121,32	121	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu		3,52
	Leflunomide medac, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	4037353010604		48,49	60,5	60,5			3,2
	Leflunomide medac, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	4037353010628		102,6	121,32	121			3,52
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,375 ml)	5907626701852	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	20,16	26,85	26,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
		1 amp.-strz. (0,5 ml)	5907626701913		26,89	34,96	34,96		ryczałt	3,2
		1 amp.-strz. (0,75 ml)	5907626702033		40,33	51,08	51,08		ryczałt	3,2
		1 amp.-strz. (1 ml)	5909990735235		53,77	66,61	66,61		ryczałt	3,2
		1 amp.-strz. (1,25 ml)	5909990735266		67,23	82,15	82,15		ryczałt	3,2
		1 amp.-strz. (1,5 ml)	5909990735297		80,67	97,43	97,43		ryczałt	3,2

Tabela 13. Obecny status refundacyjny produktu RoActemra (OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: B. Leki dostępne w ramach programu lekowego										
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania a roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990678259	1106.0, Tocilizumab	1665,42	1748,69	1748,69	1) B.45. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)	bezpłatne	0 zł
		1 fiol. a 20 ml	5909990678266		3330,84	3497,38	3497,38			
		1 fiol. a 4 ml	5909990678273		666,17	699,48	699,48			

## 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<b>uMIZS</b>		
[redacted]	[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej,</li> <li>• stosowana w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce,</li> <li>• finansowany w Polsce ze środków publicznych</li> <li>• wskazanie refundacyjne (m.in):</li> </ul>
[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>wMIZS</b>		
[redacted]	[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej,</li> <li>• stosowana w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce,</li> <li>• finansowany w Polsce ze środków publicznych</li> <li>• wskazanie refundacyjne (m.in):</li> </ul>
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Komentarz AOTM:

Wybór komparatorów przez wnioskodawcę ograniczył się do technologii lekowych. Rozważono następujące technologie – [redacted].

Wybór ww. technologii jako komparatorów uzasadniono ich potwierdzoną skutecznością kliniczną oraz stosowaniem w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce. [redacted]

## 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę zidentyfikowano 8 przeglądów systematycznych, w których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym tocilizumabem, etanerceptem i adalimumabem w populacji MIZS.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo tocilizumabu w terapii MIZS, w porównaniu z dowolnym komparatorem (w tym etanerceptem i adalimumabem), w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library, CRD. Nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych, niewskazanych przez wnioskodawcę.

Tabela 15. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną tocilizumabu w MIZS

Badanie	Oceniane interwencje	Metodyka	Oceniane punkty końcowe	Wyniki i wnioski
Decelle 2012	TOC vs PLC	<b>Populacja docelowa:</b> MIZS <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT/nRCT <b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> MEDLINE, Clinical Trials oraz referencje włączonych badań (XII 2011) <b>Analiza danych:</b> Jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie ACR</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych:</b> 5 (2 RCT) <b>Liczba pacjentów:</b> n/a <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Odnalezione badania kliniczne wskazują na wysoką skuteczność TOC względem PLC odnośnie uzyskiwania odpowiedzi na leczenie na poziomie ACR 30-70 u chorych z uMIZS wcześniej leczonych innymi DMARDs (w tym biologicznymi). TOC to preparat dobrze tolerowany o udowodnionej skuteczności w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym.
Gartlehner 2008	TOC, ETA, infliximab	<b>Populacja docelowa:</b> MIZS <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT/nRCT/badania obserwacyjne/opisy przypadków opublikowane w wersji pełnotekstowej <b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, IPA, CDER (1990–VIII 2006) <b>Analiza danych:</b> Jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie ACR</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych:</b> 15 publikacji (1 RCT) <b>Liczba pacjentów:</b> n/a <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Zebrane dane były niewystarczające, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski na temat bilansu zagrożeń i korzyści terapii biologicznymi DMARDs wśród pacjentów z MIZS.
Kemper 2012	<b>DMARDs biologiczne</b> (TOC, ETA, ADA, anakinra, abatacept, infliximab); <b>DMARDs niebiologiczne</b> (MTX, leflunomid, azatiopryna, pochodne chininy, sulfasalazyna, penicylamina); <b>IVIG</b>	<b>Populacja docelowa:</b> MIZS <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT/nRCT/opisy przypadków/listy opublikowane w języku angielskim <b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> MEDLINE (1966–XII 2010), EMBASE (1947–XII 2010) <b>Analiza danych:</b> Jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie ACR</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych:</b> 156 publikacji <b>Liczba pacjentów:</b> n/a <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Niewielka ilość dostępnych wyników nie pozwala na przeprowadzenie pełnej oceny efektywności, przy czym dane wskazują, iż wykorzystanie w terapii MIZS preparatów DMARDs (zarówno biologicznych, jak i tradycyjnych) znacząco poprawia stan zdrowia pacjenta. Ograniczone dane wskazują, że ryzyko rozwoju nowotworów u pacjentów leczonych DMARDs jest niskie.
Otten 2012	TOC, ETA, ADA, anakinra, canakinumab, vs PLC	<b>Populacja docelowa:</b> MIZS <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT <b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> PubMed, EMBASE,	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poprawa lub zaostrzenie stanu choroby wg kryteriów ACR 30</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych:</b> 11 RCT <b>Liczba pacjentów:</b> 439 (wMIZS), 220 (uMIZS) <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Przeprowadzone porównania pośrednie nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, niezależnie od typu MIZS.

Badanie	Oceniane interwencje	Metodyka	Oceniane punkty końcowe	Wyniki i wnioski
		Central (I 2012) <b>Analiza danych:</b> Ilościowa		
Sawyer 2013	TOC, ETA, ADA, infliximab, anakinra, abatacept	<b>Populacja docelowa:</b> wMIZS <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT <b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> n/a <b>Analiza danych:</b> Ilościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie ACR</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych:</b> 5 RCT <b>Liczba pacjentów:</b> n/a <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> W leczeniu wMIZS interwencję TOC i ADA (w monoterapii i w leczeniu skojarzonym z MTX) charakteryzują się podobną skutecznością kliniczną. Wyniki należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze fakt, iż faza kontrolowanego odstawienia leku w badaniach dla TOC była krótsza.
Schoels 2013	TOC vs PLC	<b>Populacja docelowa:</b> uMIZS <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT <b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> MEDLINE, Cochrane, abstrakty na stronach EULAR, ACR oraz Clinical Trials i NIH (I 2012) <b>Analiza danych:</b> Jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź na leczenie ACR</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych:</b> 2 RCT <b>Liczba pacjentów:</b> 168 <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> TOC to skuteczny i bezpieczny lek biologiczny. Jego skuteczność odnosi się zarówno aspektów klinicznych i funkcjonalnych choroby uMIZS.
Thaler 2012	TOC, ETA, ADA, infliximab abatacept vs dowolny komparator	<b>Populacja docelowa:</b> MIZS <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT <b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> PubMed, EMBASE, CINAHL, Centre for Reviews and Dissemination, The Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts (X 2011) <b>Analiza danych:</b> Jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaostrzenie stanu choroby wg kryteriów ACR 30.</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych:</b> 5 RCT <b>Liczba pacjentów:</b> 471 <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> W odnalezionych badaniach, istotnie statystycznie mniejsza grupa pacjentów, spośród leczonych biologicznymi DMARDs (20-37%) doświadczała zaostrzenia choroby w porównaniu do osób, u których przerwano aktywną terapię (53–83%).
Ungar 2013	ETA, ADA, infliximab, anakinra, abatacept, ritixumab	<b>Populacja docelowa:</b> wMIZS; pacjenci wcześniej leczeni DMARDs <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT/nRCT/badania obserwacyjne/opracowania wtórne; opublikowane w postaci pełnotekstowej <b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> (XII 2011) <b>Analiza danych:</b> Jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poprawa lub zaostrzenie stanu choroby wg kryteriów ACR 30,</li> <li>Remisja choroby,</li> <li>Choroba nieaktywna</li> <li>Wycofanie z badania.</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych:</b> 35 (6 RCT, 2 nRCT, 27 inne) <b>Liczba pacjentów:</b> 5864 <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Terapia lekami biologicznymi pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u pacjentów, u których terapia standardowa nie przynosi oczekiwanych korzyści terapeutycznych. Potrzebne są dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego podawania biologicznych DMARDs. Dane z rejestrów, dotyczące terapii ETA, pokazują że długoterminowe leczenie preparatem jest bezpieczne.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- stronę internetową CRD,
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką reumatologiczną (PTR, ILAR, ACR, AFLAR, APLAR, EULAR),
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, MHRA, EMA, TGA, URPL),
- strony producentów preparatów (Roche, Pfizer, AbbVie).

Selekcja badań prowadzona była przez dwie osoby. W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję (z udziałem osoby trzeciej) do czasu osiągnięcia konsensusu.

Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 18 października 2013 r. dla baz Medline, Cochrane oraz EMBASE.

Analitik AOTM przeprowadził kontrolne wyszukiwanie w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed (słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji połączono operatorami Boole'a). Nie odnaleziono innych publikacji niż te, zamieszczone w AKL Wnioskodawcy.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[redacted] • [redacted]	-	Zgodne z wnioskiem
Interwencja	Tocilizumab podawany w postaci wlewu dożylnego w dawce zależnej od postaci choroby i masy ciała pacjenta.	-	Zgodne z wnioskiem
Komparatory	[redacted] • [redacted]	-	Brak uwag
Punkty końcowe	<u>Skuteczność kliniczna:</u> • Ocena aktywności choroby wg ACR (w	-	Brak uwag



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	tym poprawa parametrów ACR o 30-90%), <ul style="list-style-type: none"> <li>Ryzyko zaostrzenia choroby wg ACR 30,</li> <li>Ocena funkcjonalności i niepełnosprawności pacjenta,</li> <li>Uzyskanie klinicznie nieaktywnej postaci choroby,</li> <li>Wyniki testów laboratoryjnych;</li> </ul> <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Działania niepożądane ogółem,</li> <li>Ciężkie działania niepożądane,</li> <li>Działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania,</li> <li>Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia.</li> </ul>		
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym.	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie określono rodzaju lub dawki użytego preparatu,</li> <li>wyniki opublikowano wyłącznie w formie abstraktów konferencyjnych.</li> </ul>	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,</li> <li>badania przeprowadzone u ludzi.</li> </ul>	-	Brak uwag

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 pierwotnych badań z randomizacją opisanych w 15 publikacjach, w tym:

#### Porównanie bezpośrednie

- Populacja chorych z uogólnionym MIZS:
  - TOC vs PLC – 2 badania (4 publikacje): TENDER i Yokota 2008
- Populacja chorych z wielostawowym lub nielicznostawowym rozszerzającym się MIZS:
  - TOC vs PLC – 1 badanie (2 publikacje): CHERISH

Nie odnaleziono badań, w których porównano w sposób bezpośredni TOC z pozostałymi komparatorami ( ) w żadnej z ocenianych populacji. W tym celu przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera dla terapii TOC i w populacji pacjentów z wMIZS. Jednocześnie według wnioskodawcy, ze względu na istotną heterogeniczność pomiędzy badaniami dla oraz badaniem dla TOC, porównanie pośrednie i TOC nie było możliwe.

#### Porównanie pośrednie

- Populacja chorych z wielostawowym lub nielicznostawowym rozszerzającym się MIZS:
  - TOC vs PLC – 1 badanie (2 publikacje): CHERISH

Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badań RCT, a jako źródło dowodów skuteczności praktycznej wskazano 7 badań obserwacyjnych (w tym: Alexeeva 2013, Bustabad 2013, Horneff 2013, Imagawa 2012, Nikishina 2012, Pontikaki 2011, Quartier Dit Maire 2009), w których efektywność kliniczną TOC u pacjentów z MIZS oceniano w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.



Tabela 17. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Populacja z uogólnionym MIZS</b>				
E	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
E	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>Populacja z wielostawowym lub nielicznostawowym MIZS</b>				

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Skuteczność leczenia MIZS ocenia się na podstawie 6 głównych parametrów:

- liczby stawów objętych aktywnym procesem chorobowym (czyli obrzękniętych, ale bez zniekształceń, z ograniczeniem zakresu ruchów na skutek bólu i/lub tkliwości),
- liczby stawów z ograniczonym zakresem ruchów,
- ogólnej oceny aktywności choroby przeprowadzonej przez lekarza na podstawie 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS),
- ogólnej oceny samopoczucia dziecka przeprowadzonej przez rodzica lub pacjenta na podstawie 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS),
- oceny sprawności za pomocą kwestionariusza Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ),
- wyniku OB.

Tabela 18. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
<b>Ocena aktywności choroby wg ACR (w tym poprawa parametrów ACR o 30-90%)</b>	Odpowiedź ACR 30 oznacza poprawę o 30% w porównaniu ze stanem początkowym, w co najmniej 3 z 6 ocenianych parametrów, przy założeniu, że pogorszenie o $\geq 30\%$ wystąpi w odniesieniu do nie więcej niż jednego z ocenianych parametrów. Wskaźniki ACR 50/70/90, definiowane w sposób analogiczny do ACR 30, z zastrzeżeniem że wartości graniczne są wyższe i wynoszą odpowiednio 50%, 70% lub 90%, oraz że maksymalnie 1 parametr nie pogorszył się o $\geq 30\%$ .
<b>Ryzyko zaostrzenia choroby wg ACR 30</b>	Za zaostrzenie choroby ACR 30 przyjmuje się pogorszenie o $\geq 30\%$ w porównaniu ze stanem początkowym co najmniej 3 z 6 ocenianych parametrów, przy czym dopuszczalna jest poprawa maksymalnie 1 parametru o $\geq 30\%$ .
<b>Kryteria odpowiedzi ACR (Wallace 2011)</b>	<p>Uzyskanie i utrzymanie przez pacjenta postaci klinicznie nieaktywnej MIZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak aktywnego zapalenia stawów,</li> <li>• brak gorączki, wysypki, zapalenia błon surowiczych, powiększenia śledziony lub uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych przypisanego MIZS,</li> <li>• brak aktywnego zapalenia błony naczyniowej oka,</li> <li>• OB lub CRP w granicach normy dla danego laboratorium, z wyłączeniem podwyższonych wartości wynikających z innych przyczyn niż MIZS,</li> <li>• całkowita ocena aktywności choroby przez lekarza – wynik najlepszy z możliwych na stosowanej skali,</li> <li>• czas trwania sztywności porannej poniżej 15 min.</li> </ul>
<b>CHAQ (Child Health Assessment Questionnaire)<sup>1</sup> (Machdo 2001)</b>	<p>CHAQ służy do samodzielnej oceny chorego zdolności do wykonywania poszczególnych codziennych czynności życiowych w okresie ostatniego tygodnia. Najczęściej w praktyce lekarskiej używana jest pierwsza część kwestionariusza, tzw. indeks upośledzenia – CHAQ <i>Disability Index</i>. Kwestionariusz podzielony jest na 8 sekcji dotyczących następujących sfer codziennej aktywności.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ubieranie się i mycie,</li> <li>2. poranne wstawanie,</li> <li>3. jedzenie,</li> <li>4. chodzenie,</li> <li>5. higiena osobista,</li> <li>6. podnoszenie,</li> <li>7. chwytanie,</li> <li>8. czynności ruchowe.</li> </ol> <p>Pacjent lub rodzic dziecka ocenia czynności wchodzące w skład tych sekcji na 4-stopniowej skali, określając stopień trudności ich wykonania (0 – brak trudności w wykonywaniu czynności, 3 – brak możliwości jej wykonania). Końcowy wynik kwestionariusza jest średnią wartością z tych 8 sekcji. Im wyższa wartość, tym mniejsza sprawność chorego.</p> <p>Ankieta przeznaczona dla rodziców składa się z 28 lub 50 pytań. Ta którą wypełniają dzieci powyżej 10 roku życia składa się z 87 zagadnień.</p>

<sup>1</sup> <http://www.healthact.com/pdf/chq.PDF>



### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Zaprojektowanie strategii wyszukiwania, przeszukiwanie i selekcja abstraktów były prowadzone przez dwóch niezależnych badaczy. Strategie zostały opracowane tak, aby osiągnąć maksymalną czułość.

Ilościowa i jakościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy była czytelna oraz przejrzysta. Wyniki badań przedstawiono w tabelach i w formie opisowej. W weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych.

#### Porównanie bezpośrednie

Wyniki obliczeń w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR, RB) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz – w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). Wartości median prezentowano wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. W analizie uwzględniano średnie wartości końcowe w przypadku niedostępności wyników raportowanych w postaci średnich zmian.

Dodatkowo, działania niepożądane raportowane w postaci średniej liczby zdarzeń na pacjenta na rok (lub inny okres czasu) analizowano za pomocą parametru RR, który wyznaczano zgodnie z formułami przedstawionymi w Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

#### Porównanie pośrednie

Z powodu braku dostępnych dowodów naukowych dla porównania tocilizumabu z aktywnymi komparatorami przeprowadzono porównanie pośrednie efektywności TOC w porównaniu z wybranymi komparatorami. W przypadku populacji obejmującej pacjentów z uMIZS nie odnaleziono dowodów naukowych dla skuteczności komparatorów, w konsekwencji przedstawiono jedynie wyniki skuteczności TOC w porównaniu z brakiem leczenia biologicznego (grupa PLC).

W ramach porównania pośredniego wykonanego metodą Buchera każdy lek porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (placebo), wyznaczając parametr OR wraz z przedziałem ufności. Następnie obliczono wartość tego parametru dla porównania między TOC oraz wybranym komparatorem.

Jako wynik porównania pośredniego podano iloraz szans (OR) dla porównania obu leków wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Powyższe obliczenia zostały poprzedzone analizą homogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.



## 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

**POPULACJA CHORYCH Z UOGÓLNIONYM MIZS – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE****Tocilizumab vs placebo**

**Inicjacja leczenia – TENDER** (okres leczenia: 12 tyg. -faza randomizowana)

ACR 30 z równoczesnym ustąpieniem gorączki – pierwszorzędowy punkt końcowy

TOC vs PLC istotnie statystycznie (IS) zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odsetka osób uzyskujących odpowiedź ACR 30 lub wyższą, z maksymalnie 1 parametrem składowym ulegającym pogorszeniu o  $\geq 30\%$  bez gorączki (RB = 3,51 [1,97; 6,24]).

Odpowiedź ACR

TOC vs placebo IS zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania: ACR 30 (RB = 3,73 [2,10; 6,61]), ACR 50 (RB = 7,89 [3,11; 20,01]), ACR 70 (RB = 8,72 [2,92; 26,04]) oraz ACR 90 (RB = 6,91 [1,74; 27,44]).

**Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi ACR 30 bez gorączki oraz uzyskania odpowiedzi ACR 30-90 w populacji uMIZS**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
		TOC	PLC		
ACR 30 bez gorączki	TENDER	64/75 (85)	9/37 (24)	<b>3,51 [1,97; 6,24]</b>	<b>2 [2; 3]</b>
ACR 30		68/75 (91)	9/37 (24)	<b>3,73 [2,10; 6,61]</b>	<b>2 [2; 2]</b>
ACR 50		64/75 (85)	4/37 (11)	<b>7,89 [3,11; 20,01]</b>	<b>2 [2; 2]</b>
ACR 70		53/75 (71)	3/37 (8)	<b>8,72 [2,92; 26,04]</b>	<b>2 [2; 3]</b>
ACR 90		28/75 (37)	2/37 (5)	<b>6,91 [1,74; 27,44]</b>	<b>4 [2; 6]</b>

TOC vs PLC prowadzi do IS poprawy w obrębie każdego z parametrów składowych odpowiedzi ACR: redukuje liczbę stawów z aktywnym stanem zapalnym, redukuje liczbę stawów z ograniczoną ruchomością, zmniejsza nasilenie choroby mierzone w ocenie lekarza (PGA) z wykorzystaniem 100-milimetrowej wizualnej skali analogowej, poprawia ocenę ogólnego stanu zdrowia wg pacjenta lub opiekuna, poprawia ocenę stanu zdrowia wg kwestionariusza CHAQ-DI, redukuje wartość wskaźnika sedymentacji czerwonych krwinek (OB.).

**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do poprawy komponentów odpowiedzi ACR w populacji uMIZS**

Punkt końcowy	Badanie	Średnia		WMD [95% CI]	MD (95% CI)*
		TOC	PLC		
Liczba stawów z aktywnym stanem zapalnym	TENDER	7,6	15,3	n/a	<b>-70,4 [-92,3; -48,5]</b>
Liczba stawów z ograniczoną ruchomością		10,4	17,2	n/a	<b>-86,9 [-128,9; -44,8]</b>
Ocena nasilenia choroby wg lekarza (PGA)		22,1	53,8	n/a	<b>-53,5 [-66,1; -40,8]</b>
Stan ogólny wg pacjenta		21,8	54,4	n/a	<b>-71,0 [-88,1; -53,9]</b>
CHAQ-DI		1,0	1,5	n/a	<b>-55,7 [-82,1; -29,2]</b>
OB (mm/hr)		4,4	59,8	n/a	<b>-128,9 [-154,3; -103,5]</b>

\* wartość różnicy średniej procentowej zmiany parametru w porównaniu z wartością wyjściową; n/a – niedostępne

**Objawy ogólnoustrojowe (systemowe)**

TOC vs PLC prowadzi do IS redukcji odsetka osób z objawami uogólnionymi MIZS, takimi jak gorączka (RB = 4,10 [1,86; 9,03]) czy wysypka (RB = 5,73 [1,49; 21,97]).

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do poprawy objawów uogólnionych MIZS w populacji uMIZS**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
		TOC	PLC		
Ustąpienie gorączki	TENDER	35/41 (85)	5/24 (21)	<b>4,10 [1,86; 9,03]</b>	<b>2 [2; 3]</b>

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
		TOC	PLC		
Ustąpienie wysypki		14/22 (64)	2/18 (11)	5,73 [1,49; 21,97]	2 [2; 4]

#### Wyniki badań laboratoryjnych

TOC vs PLC prowadzi do IS poprawy w odniesieniu do parametrów morfologicznych krwi oraz oznaczeń biochemicznych. W grupie osób leczonych TOC, z nieprawidłowymi wartościami wyników laboratoryjnych na początku badania, IS częściej obserwowano ustąpienie anemii, trombocytozy, leukocytozy, hiperferrytnemii oraz normalizację stężenia CRP.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do poprawy wyników laboratoryjnych – dychotomiczne punkty końcowe w populacji uMIZS

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
		TOC	PLC		
Ustąpienie anemii	TENDER	40/50 (80)	2/29 (7)	11,60 [3,02; 44,50]	2 [2; 2]
Ustąpienie trombocytozy		47/52 (90)	1/36 (3)	32,54 [4,70; 225,20]	2 [2; 2]
Ustąpienie leukocytozy		nr (75)	nr (10)	7,89	-
Normalizacja stężenia CRP		71/72 (99)	2/34 (6)	16,76 [4,37; 64,33]	2 [1; 2]
Ustąpienie hiperferrytnemii		21/23 (91)	2/15 (13)	6,85 [1,87; 25,04]	2 [2; 2]

nr – wartość nieraportowana w publikacji.

#### Ocena efektów odstawienia leku – Yokota 2008 (okres leczenia: 6 tyg. -I faza; 12 tyg. -faza random.)

W badaniu Yokota 2008 porównano efekty kliniczne u osób kontynuujących leczenie TOC vs osób, u których po uzyskaniu odpowiedzi ACR 30 aktywną terapię zastąpiono PLC. W fazie I badania analizowano indukcję odpowiedzi ACR 30 w grupie leczonych TOC w dawce 8 mg/kg podawanym co 2 tyg. przez okres 6 tygodni.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności klinicznej TOC w 6-tygodniowej fazie inicjacji leczenia w populacji uMIZS

Punkt końcowy	Yokota 2008 (n = 56) (n/N %)
ACR 30 oraz spadek CRP o > 5mg/l	44/56 (79%)
CRP < 5mg/l	48/56 (86%)
ACR 30	51/56 (91%)
ACR 50	48/56 (86%)
ACR 70	38/56 (68%)

Do dalszej fazy randomizowanej (okres leczenia 12 tyg.) kwalifikowano pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 30 oraz spadek stężenia białka CRP co najmniej o 5 mg/l.

#### Utrzymanie odpowiedzi ACR 30 i CRP < 15 mg/L – pierwszorzędowy punkt końcowy

Kontynuacja TOC vs wycofaniem leczenia (PLC) IS zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego badania, zdefiniowanego jako utrzymanie odpowiedzi ACR 30, przy CRP < 15 mg/L (RB = 4,60 [1,84; 11,51]).

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do utrzymania odpowiedzi ACR 30, przy CRP < 15 mg/L w populacji uMIZS

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
		TOC	PLC		
Utrzymanie ACR 30 i CRP < 15 mg/L	Yokota 2008	16/20 (80)	4/23 (17)	4,60 [1,84; 11,51]	2 [2; 3]

#### Czas do wycofania z badania z powodu utraty odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej pierwszorzędowym punktem końcowym

Kontynuacja TOC vs przerwaniem leczenia (PLC) IS wydłużała czas trwania odpowiedzi zdefiniowanej jako utrzymanie ACR 30 i CRP < 15 mg/L. Mediana czasu do wycofania z fazy randomizowanej z powodu utraty pierwszorzędowego punktu końcowego wynosiła 4,9 tygodnia w ramieniu PLC, natomiast w grupie TOC mediana nie została osiągnięta, ponad połowa pacjentów utrzymała odpowiedź w 12. tyg. badania (p<0,0001)

**Utrzymanie odpowiedzi ACR i dopuszczalnego stężenia CRP**

Kontynuacja TOC vs wycofaniem leczenia (PLC) IS zwiększa prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi obejmujących ACR 50 przy stężeniu CRP < 15 mg/L (RB = 4,60 [1,84; 11,51]) oraz ACR 70 przy CRP < 15 mg/L (RB = 5,75 [1,94; 17,02]).

**Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do utrzymania odpowiedzi ACR i poziomu CRP < 15 mg/L w populacji uMIZS**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
		TOC	PLC		
Utrzymanie ACR 50 i CRP < 15 mg/L	Yokota 2008	16/20 (80)	4/23 (17)	<b>4,60 [1,84; 11,51]</b>	<b>2 [2; 3]</b>
Utrzymanie ACR 70 i CRP < 15 mg/L		15/20 (75)	3/23 (13)	<b>5,75 [1,94; 17,02]</b>	<b>2 [2; 3]</b>

**Skuteczność TOC w fazie przedłużonej – TENDER** (okres leczenia: 52-104 tyg.), **Yokota 2008** (okres leczenia: 48-144 tyg.)

W badaniu TENDER w przeciągu roku odpowiedź ACR 30 bez towarzyszącej gorączki została utrzymana u 88% pacjentów leczonych TOC. W porównywalnym czasie w badaniu Yokota 2008 stwierdzono odpowiedź ACR 30 u 98% chorych. W obu badaniach większość pacjentów uzyskała i utrzymała wyższy poziom odpowiedzi zdefiniowany jako 50-, 70- lub 90-procentowa poprawa parametru ACR. W wyniku dwuletniej terapii TOC u 31% pacjentów stwierdzono nieaktywną klinicznie chorobę, u 55% wszystkie oceniane stawy były wolne od choroby, natomiast przerwanie stosowania GKS było możliwe u 60% chorych. Wyniki uzyskane na podstawie kontynuacji badania Yokota 2008 wskazują, iż w długookresowej perspektywie (144 tygodni) odpowiedź ACR 30/50/70 obserwowano u odpowiednio 84%, 84% i 75% leczonych, klinicznie nieaktywną postać choroby uzyskano u 57% pacjentów.

**Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla długookresowej terapii TOC w populacji uMIZS**

Punkt końcowy	TENDER (n = 110)		Yokota 2008 (n = 50)	
	OI: 52 tyg.	OI: 104 tyg.	OI: 48 tyg.	OI: 144 tyg.
<b>Poprawa odpowiedzi ACR</b>				
ACR 30 bez gorączki [%]	88%	-	-	-
ACR 50 bez gorączki [%]	85%	-	-	-
ACR 70 bez gorączki [%]	80%	-	-	-
ACR 90 bez gorączki [%]	59%	-	-	-
ACR 30 [%]	-	-	-	-
ACR 50 [%]	-	-	98%	84%
ACR 70 [%]	87%	88%	94%	84%
ACR 90 [%]	64%	71%	90%	84%
<b>Poprawa parametrów składowych odpowiedzi ACR</b>				
Liczba zajętych stawów	2,8 (6,5)	1,9 (3,6)	0 [0; 4,0] -88% <sup>bc</sup>	-
Brak zajętych stawów [%]	48%	55%	-	-
Liczba stawów z ograniczoną ruchomością	-	-	0 [0; 64] -72% <sup>bc</sup>	-
PGA – nasilenie choroby	-	-	3,5 [0; 22,0] -89% <sup>bc</sup>	-
Stan ogólny wg pacjenta	-	-	8,5 [0; 70] -75% <sup>bc</sup>	-
CHAQ-DI	-	-	0,13 [0; 2,13] -67%	-
CHAQ-DI ≥ 0,75	38%	-	-	-
Redukcja OB [mm/hr]	-	-	-34 [-121; -7] <sup>ac</sup> -93,2% [-100; -78,6] <sup>bc</sup>	-
<b>Pozostałe parametry oceniane w badaniach</b>				

Punkt końcowy	TENDER (n = 110)		Yokota 2008 (n = 50)	
	OI: 52 tyg.	OI: 104 tyg.	OI: 48 tyg.	OI: 144 tyg.
Klinicznie nieaktywna choroba [%]	28%	31%	-	57%
Wycofanie GKS [%]	52%	60%	-	-
Redukcja stężenia CRP [mg/L]	-	-	-43,1 [190,0;-16,0] <sup>ac</sup> -99,7% [-100,0; -95,1] <sup>bc</sup>	-

a) Mediana [rozstęp kwartylny]; b) Mediana zmiany procentowej; c) Różnica w porównaniu z wartością wyjściową na początku badania; OI – okres leczenia

## POPULACJA CHORYCH Z WIELOSTAWOWYM MIZS – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

### Tocilizumab vs placebo

**Ocena efektów odstawienia leku – CHERISH** (okres leczenia: 16 tyg. -I faza; 6 mies. -faza random.)

W fazie I badania, mającej na celu indukcję odpowiedzi ACR 30, do badania włączono 188 osób, które poddano leczeniu TOC w dawce zależnej od masy ciała (8 mg/kg u pacjentów  $\geq 30$  kg, oraz losowo 8 mg/kg lub 10 mg/kg u pacjentów  $< 30$  kg) podawany raz na cztery tygodnie przez okres 16 tygodni.

Tabela 28. Wyniki analizy efektywności klinicznej TOC w 16-tygodniowej fazie inicjacji leczenia w populacji wMIZS

Punkt końcowy	CHERISH (n = 188)
<b>Pacjenci osiągnący dany punkt końcowy (n/N, %)</b>	
ACR 30	168/188 (89)
ACR 50	156/188 (83)
ACR 70	117/188 (62)
ACR 90	49/188 (26)
Choroba nieaktywna klinicznie	26/188 (14)
Normalizacja stężenia CRP	62/78 (79)
Normalizacja OB	98/122 (80)
Normalizacja liczby płytek krwi	58/74 (78)
Normalizacja liczby białych ciałek krwi	6/8 (75)
<b>Średnia zmiana w głównych elementach składowych odpowiedzi ACR</b>	
Liczba stawów z aktywnym stanem zapalnym	-68,15% <sup>a</sup>
Liczba stawów z ograniczoną ruchomością	-62,42% <sup>a</sup>
PGA – nasilenie choroby	-69,19% <sup>a</sup>
Stan ogólny wg pacjenta/opiekuna	-49,46% <sup>a</sup>
CHAQ-DI	-49,62% <sup>a</sup>
OB (mm/godz.)	-62,54% <sup>a</sup>
Ból w skali VAS [pkt]	-30,4 (2,02) <sup>b</sup>

a) Zmiana procentowa; ujemny wynik wskazuje na poprawę; b) Zmiana punktowa (SD); ujemny wynik wskazuje na poprawę.

Do dalszej fazy randomizowanej (okres leczenia 6 mies.) kwalifikowano pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie na poziomie ACR 30.

### Zaostrzenie choroby wg kryteriów ACR 30 – pierwszorzędowy punkt końcowy

Kontynuacja terapii TOC vs odstawieniem leczenia (PLC) IS zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego zdefiniowanego jako zaostrzenie choroby wg kryteriów ACR 30 (RR = 0,53 [0,35; 0,82]).

**Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania kontynuacji TOC vs odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do ryzyka zaostrzenia choroby wg kryteriów ACR 30 w populacji wMIZS**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		TOC	PLC		
Zaostrzenie choroby wg ACR 30	CHERISH	21/82 (26)	39/81 (48)	<b>0,53 [0,35; 0,82]</b>	<b>5 [3; 13]</b>

Odpowiedź ACR

Kontynuacja TOC vs odstawieniem leczenia (PLC) zwiększa prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi ACR 30 (RB = 1,37 [1,08; 1,74]), ACR 50 (RB = 1,41 [1,10; 1,81]), ACR 70 (RB = 1,54 [1,14; 2,08]) oraz ACR 90 (RB = 1,92 [1,21; 3,05]).

**Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie ACR w populacji wMIZS**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
		TOC	PLC		
ACR 30	CHERISH	61/82 (74)	44/81 (54)	<b>1,37 [1,08; 1,74]</b>	<b>5 [3; 18]</b>
ACR 50		60/82 (73)	42/81 (52)	<b>1,41 [1,10; 1,81]</b>	<b>5 [3; 15]</b>
ACR 70		53/82 (65)	34/81 (42)	<b>1,54 [1,14; 2,08]</b>	<b>5 [3; 13]</b>
ACR 90		37/82 (45)	19/81 (24)	<b>1,92 [1,21; 3,05]</b>	<b>5 [3; 14]</b>

Kontynuacja TOC vs zaprzestaniem terapii (PLC) zapobiega IS pogorszeniu niektórych z parametrów składowych odpowiedzi ACR: liczby stawów z aktywnym stanem zapalnym, nasilenia choroby w ocenie lekarza, wartości wskaźnika sedymentacji czerwonych krwinek (OB).

Natomiast nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami odnośnie pozostałych składowych odpowiedzi ACR.

**Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do poprawy komponentów odpowiedzi ACR w populacji wMIZS**

Punkt końcowy	Badanie	Średnia zmiana (SD)		WMD [95% CI]	MD (95% CI)*
		TOC	PLC		
Liczba stawów z aktywnym stanem zapalnym	CHERISH	-14,5 (11,14)	-11,5 (12,77)	-3,00 [-6,68; 0,68]	<b>-2,9 [-5,7; -0,1]</b>
Liczba stawów z ograniczoną ruchomością		-10,2 (8,97)	-10,2 (8,97)	-2,10 [-5,00; 0,80]	-1,8 [-4,1; 0,5]
Ocena nasilenia choroby wg lekarza (PGA)		-45,6 (21,47)	-38,2 (24,77)	<b>-7,40</b> <b>[-14,52; -0,28]</b>	<b>-9,9 [-16,5; -3,4]</b>
Stan ogólny wg pacjenta		-31,1 (28,52)	-32,4 (28,57)	1,30 [-7,46; 10,06]	-7,4 [-14,8; 0,0]
CHAQ-DI		-0,80 (0,65)	-0,72 (0,69)	-0,08 [-0,29; 0,13]	-0,2 [-0,4; 0,0]
OB (mm/hr)		-25,2 (21,97)	-14,0 (28,46)	<b>-11,20</b> <b>[-19,01; -3,39]</b>	<b>-14,3 [-19,6; -9,0]</b>

\* wartość różnicy średniej procentowej zmiany parametru w porównaniu z wartością wyjściową. Dane na podstawie nieopublikowanego raportu.

Odsetek pacjentów z chorobą klinicznie nieaktywną

W grupie kontynuującej TOC vs grupą kontrolną (PLC) odnotowano IS większy odsetek pacjentów z chorobą nieaktywną klinicznie (RB = 2,14 [1,16; 3,94]).

**Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do odsetka pacjentów z chorobą klinicznie nieaktywną w populacji wMIZS**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)
		TOC	PLC		
Choroba klinicznie nieaktywna	CHERISH	26/82 (32)	12/81 (15)	<b>2,14 [1,16; 3,94]</b>	<b>6 [4; 24]</b>

**Ból**

U pacjentów, którzy kontynuowali terapię TOC redukcja nasilenia dolegliwości bólowych w stosunku do wartości sprzed leczenia była IS większa niż u chorych, u których leczenie przerwano po 16 tygodniach.

**Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności klinicznej dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do odczuwanego bólu w skali VAS w populacji wMIZS**

Punkt końcowy	Badanie	Średnia zmiana* (SD)		WMD [95% CI]	MD (95% CI)**
		TOC	PLC		
Ból z w skali VAS (pkt.)	CHERISH	-32.4	-22.3	n/a	<b>-10,02 [-17,6; -2,7]</b>

\* W stosunku do wartości sprzed leczenia TOC; \*\* wartość różnicy średniej procentowej zmiany parametru w porównaniu z wartością wyjściową. Dane na podstawie nieopublikowanego raportu; n/a – niedostępne.

**Etanercept vs placebo**

Bezpośrednie porównanie inicjacji terapii skojarzonej ETA z MTX oraz prednizonem vs PLC wskazuje na:

- wyższą skuteczność ETA w odniesieniu do uzyskania ACR 70 (RB = 1,62 [1,10; 2,38]),
- nie wykazuje korzyści klinicznej w odniesieniu do remisji choroby (RB = 3,07 [0,89; 10,57]).

Kontynuacja leczenia ETA w porównaniu z odstawieniem terapii:

- redukuje ryzyko zaostrzenia choroby wg ACR 30 (RR = 0,35 [0,18; 0,67]),
- zwiększa prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi ACR 30 (RB = 2,31 [1,32; 4,06]) i uzyskania odpowiedzi ACR 50 (RB = 3,12 [1,48; 6,56]), przy czym odsetek osób z ACR 70 był porównywalny w obu grupach (RB = 2,29 [0,93; 5,65]).

W trakcie trwania długoterminowej terapii ETA odnotowano:

- utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie u wysokiego odsetka pacjentów, w tym dla ACR 30 (81–94% pacjentów), ACR 50 (77–89% pacjentów) i dla ACR 70 (61–78% pacjentów),
- całkowitą redukcję liczby stawów zajętych przez chorobę u 26–38% pacjentów.

**Tabela 34. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania ETA względem PLC**

Punkty końcowe	TREAT (ocena inicjacji terapii skojarzonej ETA)	Lovell 2000 (ocena odstawienia ETA)
Choroba klinicznie nieaktywna	RB = 1,74 [0,90; 3,35]	-
Remisja choroby	RB = 3,07 [0,89; 10,57]	-
Remisja choroby	-	<b>RR = 0,35 [0,18; 0,67]</b>
Czas do zaostrzenia choroby ACR 30	-	<b>Wydłużenie czasu do zaostrzenia (p &lt; 0,001)</b>
ACR 30	-	<b>RB = 2,31 [1,32; 4,06]</b>
ACR 50	-	<b>RB = 3,12 [1,48; 6,56]</b>
ACR 70	<b>RB = 1,62 [1,10; 2,38]</b>	<b>NNT = 5 [3; 914]</b>
Pogorszenie parametrów biochemicznych krwi	-	<b>Zmniejszenie ryzyka (p ≤ 0,03)</b>



[Redacted]

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

**POPULACJA CHORYCH Z WIELOSTAWOWYM MIZS – PORÓWNANIE POŚREDNIE**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### POPULACJA CHORYCH Z UOGÓLNIONYM MIZS – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

##### Tocilizumab vs placebo

##### Inicjacja leczenia – TENDER (okres leczenia: 12 tyg. -faza randomizowana)

W grupie TOC odnotowano IS większy odsetek osób doświadczających AE ogółem (RR = 1,81 [1,29; 2,55]), przy braku różnic IS dla ww. punktu w odniesieniu do liczby zdarzeń/pacjentów/rok (RR = 0,99 [0,72; 1,36]). Nie stwierdzono różnicy IS pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia SAE ogółem (RR = 3,50 [0,19; 66,04]), w tym obrzęku naczyniowego, pokrzywki, ospy wietrznej. W trakcie badania w żadnym z ramion nie stwierdzono zgonów. Ponadto w grupie TOC odnotowano IS wyższy vs PLC odsetek pacjentów z zakażeniami ogółem (RR = 1,84 [1,08; 3,14]), przy czym częstość zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjentów/rok) nie różniła się IS pomiędzy grupami (RR = 1,17 [0,67; 2,06]). Nie odnotowano IS różnic pomiędzy TOC a PLC odnośnie ryzyka wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła lub jamy nosowej i gardła (RR = 1,64 [0,48; 5,62]), biegunki (RR = 2,47 [0,30; 20,36]) oraz bólu głowy (RR = 1,15 [0,32; 4,20]). TOC nie powodował również IS wzrostu ryzyka wystąpienia ciężkich neutropenii ani podwyższenia stężenia aminotransferaz wątrobowych.

Tabela 40. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w populacji uMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]
	TOC	PLC		
AE ogółem	66/75 (88)	18/37 (49)	<b>1,81 [1,29; 2,55]</b>	<b>2 [1; 4]</b>
SAE ogółem	3/75 (4)	0/37 (0)	3,50 [0,19; 66,04]	0,04 [-0,02; 0,10]
Obrzęk naczyniowy	1/75 (1)	0/37 (0)	1,50 [0,06; 35,96]	0,01 [-0,03; 0,06]
Pokrzywka	1/75 (1)	0/37 (0)	1,50 [0,06; 35,96]	0,01 [-0,03; 0,06]
Ospa wietrzna	1/75 (1)	0/37 (0)	1,50 [0,06; 35,96]	0,01 [-0,03; 0,06]
Inne	1/75 (1)	0/37 (0)	1,50 [0,06; 35,96]	0,01 [-0,03; 0,06]
Zgon	0/75 (0)	0/37 (0)	n/a	n/a

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]
	TOC	PLC		
AE prowadzące do wycofania z badania	1/75 (1)	0/37 (0)	1,50 [0,06; 35,96]	0,01 [-0,03; 0,06]
Zakażenia ogółem	41/75 (55)	11/37 (30)	<b>1,84 [1,08; 3,14]</b>	<b>4 [2; 15]</b>
Zakażenia górnych dróg oddechowych	10/75 (13)	4/37 (11)	1,23 [0,41; 3,67]	0,03 [-0,10; 0,15]
Zapalenie gardła lub jamy nosowej i gardła	10/75 (13)	3/37 (8)	1,64 [0,48; 5,62]	0,05 [-0,06; 0,17]
Biegunka	5/75 (7)	1/37 (3)	2,47 [0,30; 20,36]	0,04 [-0,04; 0,12]
Ból głowy	7/75 (9)	3/37 (8)	1,15 [0,32; 4,20]	0,01 [-0,10; 0,12]
Neutropenia stopnia 3	5/75 (7)	0/37 (0)	5,50 [0,31; 96,88]	0,07 [-0,002; 0,14]
Zwiększenie stężenia ALAT stopnia 2	5/75 (7)	0/37 (0)	5,50 [0,31; 96,88]	0,07 [-0,002; 0,14]
Zwiększenie stężenia ALAT stopnia 3	1/75 (1)	0/37 (0)	1,50 [0,06; 35,96]	0,01 [-0,03; 0,06]

n/a – niedostępne

Tabela 41. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania TOC vs PLC w odniesieniu do częstości działań niepożądanych w populacji uMIZS

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń (zapadalność) [liczba zdarzeń/pacjentów/rok]		RR [95% CI]
	TOC	PLC	
AE ogółem (w ty gorączka oraz MIZS)	161 (9,3)	49 (9,4)	0,99 [0,72; 1,36]
AE ogółem (bez gorączki oraz MISZ)	159 (9,1)	38 (7,3)	1,25 [0,88; 1,78]
SAE ogółem	4 (0,23)	0 (0)	n/a
Zakażenia ogółem	60 (3,4)	15 (2,9)	1,17 [0,67; 2,06]
Ciężkie zakażenia	2,0 (0,1)	0 (0)	n/a

n/a – niedostępne

**Ocena efektów odstawienia leku – Yokota 2008** (okres leczenia: 6 tyg. -I faza; 12 tyg. -faza random.)

W badaniu nie przedstawiono wyników odnoszących się do ryzyka wystąpienia AE ogółem oraz SAE. W trakcie fazy randomizowanej raportowano po 1 AE prowadzącym do przedwczesnego przerwania leczenia – NS. W grupie TOC u 1 pacjenta doszło do rozwoju mononukleozy zakaźnej połączonej z podwyższonym stężeniem aminotransferaz wątrobowych oraz neutropenią. Z kolei w ramieniu PLC u 1 pacjenta doszło do zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego. Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka infekcji górnych dróg oddechowych (RR = 0,55 [0,11; 2,69]) oraz wirusowego zakażenia przewodu pokarmowego (RR = 1,10 [0,07; 16,43]). W trakcie badania nie odnotowano zgonów ani przypadków zespołu aktywacji makrofagów.

Tabela 42. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w populacji uMIZS

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]
	TOC	PLC		
Działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania	1/21 (5)	1/23 (4)	1,10 [0,07; 16,43]	0,00 [-0,12; 0,13]
Zakażenia górnych dróg oddechowych	2/21 (10)	4/23 (17)	0,55 [0,11; 2,69]	-0,08 [-0,28; 0,12]
Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego	1/21 (5)	1/23 (4)	1,10 [0,07; 16,43]	0,00 [-0,12; 0,13]
Syndrom aktywacji makrofagów	0/21 (0)	0/23 (0)	n/a	n/a
Zgony	0/21 (0)	0/23 (0)	n/a	n/a

n/a – niedostępne

**Bezpieczeństwo TOC w fazie przedłużonej – TENDER** (okres leczenia: 52-104 tyg.), **Yokota 2008** (okres leczenia: 48-144 tyg.).

Średnia częstość AE raportowanych w badaniu TENDER po 52 tyg. bez względu na związek z chorobą i nasilenie wynosiła 8,0 zdarzeń/pacjenta/rok (bez uwzględnienia gorączki oraz MIZS). W ocenianym okresie czasowym stwierdzono 39 SAE, co odpowiadało 0,25 zdarzenia/pacjenta/rok. Ponadto zarejestrowano 3 zgony, w tym dwa po 52 tygodniach leczenia. Jeden pacjent z długą historią choroby i odpowiedzią ACR 90 zmarł nagle w 50. tygodniu badania z powodu odmy opłucnowej. Drugi z pacjentów zmarł w 90. tygodniu badania w wyniku obrażeń doznanych w wypadku komunikacyjnym, natomiast trzeci zgon miał miejsce w 104. tygodniu badania i prawdopodobnie był spowodowany infekcją paciorkowcową.

Wyniki uzyskane w ramach kontynuacji badania Yokota 2008 wskazują, iż profil bezpieczeństwa TOC utrzymuje się na stałym poziomie do 144 tygodni leczenia. W tym czasie  $\geq 1$  AE raportowano u wszystkich 56 pacjentów biorących udział w badaniu, a ich częstość oszacowano na 7,95 zdarzenia/pacjenta/rok, przy czym 93% wszystkich AE miała łagodne nasilenie.

Spośród AE raportowanych w obu badaniach w rocznym okresie interwencji do najczęstszych należały:

- zakażenia górnych dróg oddechowych (31–34%),
- zapalenia gardła lub jamy nosowej i gardła (33%),
- zapalenie oskrzeli (24%),
- biegunka (17%),
- zakażenia przewodu pokarmowego (29%),
- ból głowy (15%).

Tabela 43. Analiza bezpieczeństwa dla długookresowej terapii TOC w populacji uMIZS

Punkt końcowy	TENDER (N = 112)		Yokota 2008 (N = 56)	
	OI: 52 tyg.	OI: 104 tyg.	OI: 48 tyg.	OI: 144 tyg.
<b>Ogólna liczba zdarzeń (zapadalność [liczba zdarzeń/pacjentów-rok])</b>				
AE ogółem (w tym gorączka oraz MIZS)	1315 (8,4)	-	-	(7,95)
AE ogółem (bez gorączki oraz MIZS)	1266 (8,0)	-	-	
SAE ogółem*	39 (0,25)	47 (0,23)	13	(0,348)
Zakażenia ogółem	478 (3,0)	-	-	-
Ciężkie zakażenia	18 (0,11)	22 (0,11)	-	-
Ciężkie AE związane z leczeniem	13 (0,08)	15 (0,07)	-	-
Zgony	1 (0,006)	3 (0,02)	-	-
<b>Najczęściej raportowane działania niepożądane (n [%])</b>				
Zakażenia górnych dróg oddechowych	35 (31%)	-	19 (34%)	-
Zapalenie gardła lub jamy nosowej i gardła	37 (33%)	-	-	-
Zapalenie oskrzeli	-	-	14 (25%)	-
Biegunka	19 (17%)	-	-	-
Zakażenie przewodu pokarmowego	-	-	16 (29%)	-
Ból głowy	17 (15%)	-	-	-

\* w tym: obrzęk naczyniowy, pokrzywka, ospa wietrzna, infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego, zakażenia górnych dróg oddechowych, odoskrzelowe zapalenie płuc lub zapalenie płuc, wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego lub zakażenie błony śluzowej żołądka, zespół aktywacji makrofagów, podwyższony poziom aminotransferaz, złamanie, zwichnięcie stawu biodrowego, inne (MIZS, bakteryjne zapalenie stawów, przewlekłe zapalenie tkanki tłuszczowej, odwodnienie, odma opłucnowa, skręt jąder, niewydolność serca, choroba zarostowa żył płucnych); OI. – okres leczenia.

**POPULACJA CHORYCH Z WIELOSTAWOWYM MIZS – PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE****Tocilizumab vs placebo****Ocena efektów odstawienia leku – CHERISH (okres leczenia: 16 tyg. -I faza; 6 mies. -faza random.)**

Kontynuacja TOC w porównaniu do zaprzestania terapii (PLC) nie powoduje u chorych wzrostu ryzyka wystąpienia AE ogółem (RR = 0,95 [0,79; 1,15]), w tym SAE (RR = 0,99 [0,21; 4,75]) oraz zdarzeń prowadzących do przerwania udziału w badaniu (RR = 0,99 [0,06; 15,53]).

Najczęściej raportowano AE sklasyfikowano jako: zakażenia i zakażenia pasożytnicze, choroby mięśniowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu oddechowego, choroby skóry, oraz urazy i powikłania po zabiegach.

Stwierdzono IS różnicę, na korzyść kontynuacji TOC, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia chorób mięśniowych i tkanki łącznej (RR = 0,42 [0,23; 0,77]), w tym zaostrzenie choroby wMIZS (RR = 0,40 [0,20; 0,82]). Natomiast nie stwierdzono różnic IS pomiędzy grupami odnośnie do występowania innych częstych zdarzeń, tj. infekcji górnych dróg oddechowych, biegunek czy wymiotów.

U trzech pacjentów z każdej z grup odnotowano SAE. W grupie kontynuacji TOC zarejestrowano po jednym przypadku: zapalenia płuc, złamania kończyny oraz rozwoju choroby psychosomatycznej. W grupie PLC odnotowano: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy oraz ciężkie migreny.

Pojedynczy pacjenci z każdej z grup przedwcześnie przerwali badanie ze względu na wystąpienie AE: łagodnego nieżytu żołądka (grupa PLC) oraz podwyższonego poziomu bilirubiny (grupa kontynuacji TOC). W żadnej z badanych grup nie odnotowano zgonu.

**Tabela 44. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania kontynuacji TOC względem odstawienia terapii (PLC) w odniesieniu do działań niepożądanych w populacji wMIZS**

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]
	TOC	PLC		
AE ogółem	58/82 (71)	60/81 (74)	0,95 [0,79; 1,15]	-0,03 [-0,17; 0,10]
AE prowadzące do wycofania z badania	1/82 (1)	1/81 (1)	0,99 [0,06; 15,53]	-0,00 [-0,03; 0,03]
SAE	3/82 (4)	3/81 (4)	0,99 [0,21; 4,75]	-0,00 [-0,06; 0,06]
Zgony	0/82 (0)	0/81 (0)	n/a	n/a
Zakażenia i zakażenia pasożytami	36/82 (44)	31/81 (38)	1,15 [0,79; 1,66]	0,06 [-0,09; 0,21]
Choroby mięśniowe i tkanki łącznej	12/82 (15)	28/81 (35)	<b>0,42 [0,23; 0,77]</b>	<b>6 [4; 15]</b>
Zaostrzenie choroby	9/82 (11)	22/81 (27)	<b>0,40 [0,20; 0,82]</b>	<b>7 [4; 23]</b>
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	13/82 (16)	17/81 (21)	0,76 [0,39; 1,45]	-0,05 [-0,17; 0,07]
Zaburzenia układu oddechowego	9/82 (11)	9/81 (11)	0,99 [0,41; 2,36]	0,00 [-0,10; 0,09]
Choroby skóry	11/82 (13)	7/81 (7)	1,55 [0,63; 3,80]	0,05 [-0,05; 0,14]
Urazy i powikłania po zabiegach	8/82 (10)	4/81 (5)	1,98 [0,62; 6,30]	0,05 [-0,03; 0,13]

n/a – niedostępne

**Bezpieczeństwo TOC w fazie przedłużonej – CHERISH (okres leczenia: 104 tyg., średni czas ekspozycji na TOC: 0,92 roku)**

Średnia częstość AE wynosiła 479,8 zdarzeń/100 pacjento-lat. Większość z nich miała przebieg łagodny (493 zdarzenia u 139 pacjentów) lub umiarkowany (185 zdarzeń u 90 pacjentów). Pacjenci najczęściej zgłaszali zakażenia i zakażenia pasożytami (61%), choroby mięśniowe i tkanki łącznej (34%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (32%), zaburzenia układu oddechowego (21%) oraz choroby skóry (22%).

AE związane z podaniem TOC raportowano z częstością 23,3 zdarzeń/100 pacjento-lat. Najczęściej były to nudności (3,3 zdarzeń/100 pacjento-lat), zawroty głowy, bóle głowy i niedociśnienie (2,2 zdarzeń/100 pacjento-lat).

U 17 pacjentów odnotowano 22 SAE (12,5 zdarzeń/100 pacjento-lat). Większość zaklasyfikowano jako infekcje i zakażenia pasożytami (9 pacjentów). Zapalenie płuc raportowano u 4 pacjentów, zaś zapalenie oskrzeli i zapalenie tkanki łącznej u 2 osób. Pięć spośród SAE uznano za związane z TOC (łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, zapalenie błony naczyniowej oka, kamienie moczowe, zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej).

Siedmiu pacjentów przedwcześnie zakończyło badanie ze względu na wystąpienie AE, w tym 2 zaklasyfikowano jak ciężkie (podwyższony poziom transaminaz, łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe). W trakcie trwania badania nie odnotowano zgonów.

Tabela 45. Analiza bezpieczeństwa dla długookresowej terapii TOC w populacji wMIZS

Punkt końcowy	CHERISH (n = 188)
<b>Średnia częstość zdarzeń niepożądanych (n/pacjentów/100 lat)</b>	
AE ogółem	479,8
SAE	12,5
AE prowadzące do wycofania z badania	3,3
<b>Zapadalność na najczęściej raportowane działania niepożądane wg klasyfikacji SOCH (n/pacjentów/100 lat)</b>	
Zakażenia i zakażenia pasożytami	163,7
Zapalenie jamy nosowej i gardła	30,4
Infekcja górnych dróg oddechowych	19,5
Choroby mięśniowe i tkanki łącznej	53,1
Zaostrzenie wMIZS	32,0
Bóle stawowe	5,4
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	71,0
Mdłości	13,6
Ból brzucha	9,2
Wymioty	9,2
Biegunka	8,7
Choroby skóry	33,1
Wysypka	6,0
Pokrzywka	4,3
Zaburzenia układu oddechowego	36,9
Kaszel	11,9
Ból gardła	10,3

\* SOCH – klasyfikacja układów i narządów (System Organ Class)

### **Etanercept vs placebo**

Bezpośrednie porównanie inicjacji terapii skojarzonej ETA z MTX oraz prednizonem vs PLC wskazuje na:

- brak IS różnic pod względem ryzyka SAE oraz AE prowadzących do wycofania z badania.

Kontynuacja leczenia ETA w porównaniu z odstawieniem terapii charakteryzuje się:

- porównywalnym ryzykiem wystąpienia AE,
- porównywalnym ryzykiem infekcji górnych dróg oddechowych (RR = 1,14 [0,43; 0,31]), bólów głowy (RR = 1,00 [0,29; 3,42]) i brzucha (RR = 2,00 [0,21; 19,23]), objawów grypopodobnych (RR = 0,40 [0,06; 2,84]) i innych ocenianych AE.

W trakcie trwania długoterminowej terapii ETA odnotowano:

- średnią zapadalność na zakażenia górnych dróg oddechowych na poziomie 1,31 zdarzeń/pacjenta/rok,
- średnią zapadalność na bóle głowy na poziomie 0,84 zdarzeń/pacjenta/rok,
- brak dolegliwości bólowych u 19-25% pacjentów,
- prawidłowe stężenie CRP u 50-78% pacjentów.

Ponadto większość AE występujących w skutek stosowania ETA ma charakter łagodny do umiarkowanego.



Tabela 46. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ETA względem PLC

Punkty końcowe	TREAT (ocena inicjacji terapii skojarzonej ETA)	Lovell 2000 (ocena odstawienia ETA)
Działania niepożądane ogółem	-	NS
Ciężkie działania niepożądane ogółem	RR = 3,07 [0,13; 73,30]	-
Działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania	RR = 3,07 [0,13; 73,30]	-
Zgon	0	0
Zakażenia górnych dróg oddechowych	-	RR = 1,14 [0,43; 0,31]

[Redacted text block]

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

POPULACJA CHORYCH Z WIELOSTAWOWYM MIZS – PORÓWNANIE POŚREDNIE

[Redacted text block]

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


### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### **Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego RoActemra®**

Działania niepożądane u chorych na wMIZS i uMIZS leczonych tocilizumabem przedstawiono w poniższej tabeli według klasyfikacji narządów i układów, przyporządkowując je do następujących kategorii częstości występowania: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ); częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) lub niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ).

Tabela 49. Działania niepożądane występujące u chorych na uMIZS i wMIZS otrzymujących tocilizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość		
		Bardzo często	Często	Niezbyt często
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zakażenie górnych dróg oddechowych	wMIZS, uMIZS		
	Zapalenie nosa i gardła	wMIZS, uMIZS		
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Nudności		wMIZS	
	Biegunka		wMIZS, uMIZS	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Reakcje związane z infuzją		wMIZS <sup>1</sup> , uMIZS <sup>2</sup>	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy	wMIZS	uMIZS	
<b>Badania diagnostyczne</b>	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych		wMIZS	
	Neutropenia	uMIZS	wMIZS	
	Zmniejszenie liczby płytek krwi		uMIZS	wMIZS
	Zwiększenie stężenia cholesterolu		uMIZS	wMIZS

1. Reakcje związane z infuzją u chorych na wMIZS obejmowały między innymi: ból głowy, nudności i niedociśnienie.

2. Reakcje związane z infuzją u chorych na uMIZS obejmowały między innymi: wysypkę, pokrzywkę, biegunkę, dyskomfort w jamie brzusznej, ból stawów i ból głowy.

#### **Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie danych URPL i FDA**

Komunikaty, opublikowane na stronach URPL i FDA, wydano w związku z doniesieniami o ryzyku wystąpienia reakcji anafilaktycznej, która prowadzić może do zgonu pacjenta. Podkreślono w nich, iż personel medyczny powinien zwracać szczególną uwagę na objawy reakcji nadwrażliwości, które mogą wystąpić w czasie podawania oraz po podaniu leku TOC, nawet u pacjentów, u których wcześniejsze podania leku nie powodowały żadnych działań niepożądanych. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy niezwłocznie przerwać i na stałe odstawić podawanie TOC. Opisany przypadek śmiertelny dotyczył starszego pacjenta leczonego na reumatoidalne zapalenie stawów, u którego ciężka reakcja anafilaktyczna wystąpiła w trakcie podawania czwartego wlewu TOC. Treść charakterystyki produktu leczniczego została uaktualniona o powyższą informację [URPL 2010, FDA 2012].

**Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie danych FDA**

Na stronie FDA odnaleziono dodatkowo informację, odnośnie umieszczenia na ulotce/opakowaniu leku Actemra® (tocilizumab) specjalnego ostrzeżenia (*black box warning*) ostrzegającego, że stosowanie leku może być przyczyną wystąpienia ciężkich zakażeń (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych), które prowadzić mogą do hospitalizacji, a nawet śmierci pacjenta. W przypadku wystąpienia u pacjenta poważnej infekcji zaleca się przerwanie terapii, natomiast jeszcze przed samym rozpoczęciem terapii należy obowiązkowo wykonać testy na utajoną infekcję gruźliczą [FDA 2013].

W dokumentach z 2013 roku FDA informuje o uzupełnieniu treści ulotki informacyjnej o ostrzeżenia dotyczące możliwości wystąpienia zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi oraz zwiększenia wartości parametrów gospodarki lipidowej u pacjentów pediatrycznych leczonych na MIZS. Podkreślono także, że pacjenci pediatryczni rozpoczynający terapię TOC powinni być wcześniej zaszczepieni na wszystkie jednostki chorobowe zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień [FDA 2013].

**Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie danych MHRA**

Na stronie MHRA odnaleziono informację, iż w styczniu 2013 roku produkt leczniczy RoActemra/Actemra® został usunięty z listy leków objętych szczególnym nadzorem (Black Triangle Scheme), którym objęty był od września 2009 roku, jako preparat zawierający nową substancję czynną, dla której dane dotyczące długotrwałego stosowania były ograniczone [MHRA 2013].

### 3.3.5. Wyniki analizy efektywności rzeczywistej

Łącznie w 7 badaniach uczestniczyło 177 pacjentów. W 4 analizowanej populację stanowiły dzieci i młodzież z uMIZS (Alexeeva 2013, Horneff 2013, Nikishina 2012, Quartier Dit Maire 2009) w jednej z prac rekrutowano osoby z wMIZS i nrMIZS (Imagawa 2012), natomiast w 2 włączano jednocześnie chorych z uMIZS oraz wMIZS (Bustabad 2013, Pontikaki 2011).

Większość badań obejmowała pacjentów wcześniej poddanych standardowej terapii. Okres obserwacji wahał się od 24 do 104 tygodni, przy czym najczęściej wynosił 48 lub 52 tygodnie.

W ramach oceny rzeczywistej praktyki klinicznej oceniano: odpowiedź ACR i jej składowych, przejście choroby w stan nieaktywny klinicznie oraz działania niepożądane.

Wyniki badań wskazują na efektywność TOC u pacjentów z MIZS leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Odsetek osób uzyskujących odpowiedź ACR 30 wahał się od 66 do 100%. Odpowiedź ACR 90 na końcu okresu obserwacji raportowano w 4 badaniach i uzyskano ją u 57-80% pacjentów (Alexeeva 2013, Nikishina 2012, Quartier Dit Maire 2009, Imagawa 2012).

Tabela 50. Badania oceniające rzeczywistą skuteczność i bezpieczeństwo TOC u pacjentów z MIZS

Badanie	Populacja (N)	Interwencja	Wcześniejsza terapia	Terapie towarzyszące	Okres leczenia [tyg.]	Wyniki
Alexeeva 2013	Pacjenci pediatryczni z uMIZS (75)	TOC w dawce zależnej od masy ciała (8mg/kg pacjenci $\geq 30$ kg; 12mg/kg pacjenci $< 30$ kg) co 2 tyg. Po 1–2 miesiącach terapii następował 4- tygodniowy interwał.	MTX (w monoterapii lub w skojarzeniu z: CsA, leflunomidem, Mykofenolanem mofetylu) GKS, inhibitory TNF $\alpha$ , rytuksymab, NLPZ	n/a	48	<b>Analiza skuteczności</b> <b>Odpowiedź ACR [% pacjentów]:</b> ACR 30/50: 100% ACR 70: 95% ACR 90: 72% <b>Składowe ACR:</b> liczba stawów z aktywną chorobą: 0 (0;3) liczba stawów z ograniczoną ruchomością: ↓ (p<0,01) CHAQ-DI: 0,25 (0; 0,5) <b>Choroba klinicznie nieaktywna [% pacjentów]:</b> 73% <b>Remisja [% pacjentów]:</b> 72% <b>Analiza bezpieczeństwa</b> <b>AE [% pacjentów]:</b> Neutropenia: 40% Trombocytopenia: 2% Zwiększenie aktywności aminotransferaz: 20% Nieżyt żołądka i jelit: 14% Zapalenie jamy nosowej i gardła: 96% Infekcje górnych dróg oddechowych: 74% Zapalenie tkanki łącznej: 4% Opryszczka: 8% Zapalenie płuc: 4% <b>Zapadalność (n zdarzeń/pacjenta/rok):</b> Infekcje ogółem: 2,2

Badanie	Populacja (N)	Interwencja	Wcześniejsza terapia	Terapie towarzyszące	Okres leczenia [tyg.]	Wyniki
						<b>ZAM [% pacjentów]:</b> 1%
Bustabad 2013	Pacjenci pediatryczni z uMIZS lub wMIZS, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii MTX lub inhibitorami TNF $\alpha$ i abataceptem (14)	TOC w dawce zależnej od masy ciała u pacjentów z uMIZS (8mg/kg pacjenci $\geq 30$ kg; 12mg/kg pacjenci $< 30$ kg) co 2 tyg Oraz niezależnie od masy ciała u pacjentów z wMIZS (8 mg/kg) co 2 tyg.	GKS MTX Terapia biologiczna	n/a	24	<b>Analiza skuteczności</b> <b>Składowe ACR [redukcja procentowa]:</b> liczba stawów opuchniętych: –85,7% (uMIZS) liczba stawów opuchniętych: –79,7% (wMIZS) <b>Analiza bezpieczeństwa</b> <b>AE [% pacjentów]:</b> Infekcje ogółem: 20%
Horneff 2013	Pacjenci pediatryczni z uMIZS (29)	TOC	DMARDS Terapia biologiczna	DMARDS Terapia biologiczna	64	<b>Analiza skuteczności</b> <b>Odpowiedź ACR [% pacjentów]:</b> ACR 30: 66% ACR 50: 66% ACR 70 : 45% <b>Składowe ACR [redukcja procentowa]:</b> liczba stawów z aktywną chorobą: –78% liczba stawów opuchniętych: –91% CHAQ-DI: –55% PGA: –54% Stan ogólny wg pacjenta: –54% OB: –79% Poziom CRP: –96% <b>Choroba klinicznie nieaktywna [% pacjentów]:</b> 38% <b>Analiza bezpieczeństwa</b> <b>AE [liczba zdarzeń]:</b> Ogółem: 23 Infekcje klinicznie istotne: 3 SAE: 3 ZAM: 2
Imagawa 2012	Pacjenci pediatryczni z wMIZS, nrMIZS (17)	TOC w dawce 8 mg/kg co 4 tyg.	GKS, DMARDs Leki immunosupresyjne	Niedozwolone stosowanie inhibitorów TNF $\alpha$ oraz innych DMARD	48	<b>Analiza skuteczności</b> <b>Odpowiedź ACR [% pacjentów]:</b> ACR 30: 100% ACR 50: 94,1% ACR 70 : 88,2% ACR 90: 64,7% <b>Składowe ACR:</b> liczba stawów z aktywną chorobą: 1,0 [0–10] liczba stawów z ograniczoną ruchomością:

Badanie	Populacja (N)	Interwencja	Wcześniejsza terapia	Terapie towarzyszące	Okres leczenia [tyg.]	Wyniki
						2,0 [0-21] CHAQ-DI: 0,13 [0-2,50] PGA: 9,0 [0-30] Stan ogólny wg pacjenta: 5,0 [0-58] <b>Analiza bezpieczeństwa</b> <b>AE [% pacjentów]:</b> Ogółem: 100% Zapalenie jamy nosowej i gardła: 47,4% Infekcje górnych dróg oddechowych: 47,4% Ugryzienia przez owady: 21,1% Nieżyt żołądka i jelit: 21,1% Zapalenie gardła: 15,8% Ból brzucha: 15,8% Biegunka: 15,8% Zapalenie jamy ustnej: 15,8% <b>AE prowadzące do wycofania z badania [% pacjentów]: 0%</b> <b>SAE wymagające hospitalizacji [% pacjentów]: 24%</b>
Nikishina 2012	Pacjenci pediatryczni z uMIZS, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (23)	TOC w dawce 8 mg/kg co 4 tyg.	MTX CsA Leflunomid Inhibitory TNF $\alpha$ Rytuksymab	MTX GKS NLPZ	104	<b>Analiza skuteczności</b> <b>Odpowiedź ACR w 52 tyg. [% pacjentów]:</b> 2. ACR 30: 100% ACR 50: 100% ACR 70 : 70% ACR 90: 30% <b>Odpowiedź ACR w 104 tyg. [% pacjentów]:</b> ACR 30: 100% ACR 50: 100% ACR 70: 100% ACR 90: 80% <b>Analiza bezpieczeństwa</b> <b>AE [% pacjentów]:</b> Neutropenia: 7% <b>Niespodziewane AE [% pacjentów]:</b> ostra pokrzywka w trakcie podawania TOC: 7% obrzęk Quinckego w trakcie podawania TOC: 4% przejściowy ból gardła po podaniu TOC: 13% nagłe, przejściowe zaostrzenie stanu choroby po podaniu TOC: 13% nadmierny wzrost masy ciała: 7%
Pontikaki	Pacjenci pediatryczni z	TOC w dawce 8 mg/kg	MTX	±MTX	n/a	<b>Analiza skuteczności</b> <b>Odpowiedź ACR [% pacjentów]:</b>



Badanie	Populacja (N)	Interwencja	Wcześniejsza terapia	Terapie towarzyszące	Okres leczenia [tyg.]	Wyniki
2011	uMIZS, nrMIZS po niepowodzeniu wcześniejszej terapii MTX, inhibitorami TNF $\alpha$ oraz anakinrą i rytuksymabem (12)	co 4 tyg.	Inhibitory TNF $\alpha$ Anakinra Rytuksymab			ACR 30: 75% <b>Analiza bezpieczeństwa</b> <b>AE [% pacjentów]:</b> Ogółem: 33% dreszcze z bólem stawów i osłabieniem: 8% nawracające infekcje: 8% neutropenia: 8% tachykardia: 8% SAE: 0%
Quartier Dit Maire 2009	Pacjenci pediatryczni z uMIZS (7)	TOC w dawce 8 mg/kg co 2 tyg.	Terapia biologiczna	$\pm$ MTX	52	<b>Analiza skuteczności</b> <b>Odpowiedź ACR [% pacjentów]:</b> ACR 90: 57% <b>Analiza bezpieczeństwa</b> <b>AE [liczba zdarzeń]:</b> Nudności: 2 Neutropenia: 1

n/a – niedostępne (not available)

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 51. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<b>Lechuga 2011</b> Abstrakt konferencyjny	Platnika (Meksyk)	1. TOC 2. ETA 3. ADA 4. INF 5. PLC	Model Decyzyjny Typ analizy: CUA Horyzont: 12 tygodni Populacja: Pacjenci z uMIZS	Analiza kosztów efektywności wykazała że tocilizumab jest kosztowo – efektywny i jest dominującą strategią w odniesieniu do infliximabu, adalimumabu i etanerceptu u pacjentów z uMIZS w Meksyku
<b>Carlos 2011</b> Abstrakt konferencyjny	Platnika (Meksyk)	1. TOC +/- MTX 2. PLC +/- MTX	Model Decyzyjny Typ analizy: CUA Horyzont: 12 tygodni i 1 rok Populacja: Pacjenci w wieku 2-19 lat, z aktywnym uMIZS i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NSAID i kortykosteroidami	1 vs 2: €10 636 - €10 681 TOC jest kosztowo efektywną opcją u pacjentów z uMIZS w Meksyku
<b>Vicente 2013</b> Abstrakt konferencyjny	Platnika i społeczna (Kanada)	1. TOC +/- MTX 2. PLC+ MTX	Model Markowa Horyzont: 16 lat, Populacja: Pacjenci z uMIZS	1 vs 2: \$69,787 perspektywa płatnika / dominant – perspektywa społeczna TOC +/- MTX jest kosztowo efektywną opcją w porównaniu do placebo u pacjentów z uMIZS

Nie przedstawiono wyników analiz ekonomicznych nieuwzględniających leczenia tocilizumabem (TOC).

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest porównanie opłacalności tocilizumabu (RoActemra®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu pacjentów w wieku  $\geq 2$  lat z czynnym młodzieńczym zapaleniem stawów (MIZS) o początku uogólnionym (uMIZS) po niepowodzeniu leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) oraz glukokortykosteroidami (GKS) oraz z czynnym wielostawowym zapaleniem stawów (wMIZS) lub postacią nielicznostawową (skąpostawową), rozszerzającą (nrMIZS), u których wystąpiło niepowodzenie leczenia maksymalnymi dawkami metotreksatu (MTX)”.

#### Technika analityczna

Wykonano analizę

#### Perspektywa

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (NFZ+P).

#### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dwóch horyzontach czasowych::

#### Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

### Koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje medycznych kosztów bezpośrednich:

- koszty leków biologicznych (TOC, ADA, ETA);
- koszty terapii wspomagającej (MTX);
- koszty podania leków (podanie w trybie ambulatoryjnym, podanie w ramach hospitalizacji);
- koszty monitorowania terapii (na podstawie kosztu diagnostyki w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym oraz koszt monitorowania terapii poza programem lekowym);

### Model

[Redacted content]

### Założenia

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

### Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono jednokierunkową dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością oraz probabilistyczną analizę wrażliwości metodą symulacji Monte Carlo (1000 prób symulacji, w każdej z nich losowano wyniki dla 10 000 pacjentów). W analizie weryfikacyjnej przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej wykonanej dla porównania terapii tocilizumabem z brakiem leczenia w populacji wMIZS, natomiast jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla porównania terapii tocilizumabem z brakiem leczenia/ adalimumabem i etanerceptem.

Tabela 52. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy.

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba mc w cyklu	1	Założenia własne podmiotu odpowiedzialnego, wynikające z zapisów programu lekowego (kryteria wyłączenia i czas leczenia w programie)
Długość horyzontu czasowego [lata]	10	
Wiek pacjentów [lata]	10	
<b>Skuteczność</b>		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	tak	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	tak	Brak uwag.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	tak	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	tak	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	tak	Wydaje się uzasadnionym uwzględnienie kosztów pośrednich z perspektywy społecznej, podejście uwzględnione w abstrakcie konferencyjnym Vicente 2013
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	tak/nie	[redacted]
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	tak	[redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	tak	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	tak	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	tak	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	tak	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	tak	Brak uwag.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił informację na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej, która polegała na wprowadzaniu do modelu wartości skrajnych.

Walidację modelu AOTM przeprowadził sprawdzając zmianę wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzając zgodność wartości wejściowych w kalkulatorze ([redacted]) z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz

sprawdzając, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

**Uwagi AOTM**

Podmiot odpowiedzialny nie uwzględnił możliwości posiadania RSS i tym samym niższej ceny przez produkty lecznicze: Enbrel (etanercept), Humira (adalimumab). Dodatkowo nie testował ceny produktu Enbrel, Humira w ramach analizy wrażliwości. Produkty Enbrel, Humira najprawdopodobniej posiadają niższą rzeczywistą cenę niż ta przedstawiona na obwieszczeniu MZ (co sugerować może analiza danych refundacyjnych przedstawiona w komunikacie DGL:

<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043>).

**4.5. Wyniki analizy ekonomicznej**

**4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy**

[Redacted content]

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

[Redacted content]

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



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

„Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08)”

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

„Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08)”

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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







[Redacted text block]

**4.5.4. Obliczenia własne Agencji**

Przeliczono cenę progową uwzględniając nowy próg opłacalności, wynoszący 111 381 PLN/QALY.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

**5. Ocena analizy wpływu na budżet**

**5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

**Cel analizy według wnioskodawcy**

„Celem analizy wpływu na budżet (BIA) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych tocilizumabu (RoActemra®) w dwóch odrębnych populacjach pacjentów:

[Redacted text block]

**Populacja**

W analizie uwzględniono **dwie odrębne populacje pacjentów:**

[Redacted text block]

**Perspektywa**

Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (NFZ+P).



**Horyzont czasowy**

Horyzont czasowy analizy obejmuje dwa lata, począwszy od 1 stycznia 2014 roku.

**Kluczowe założenia**

W analizie wpływu na budżet porównano prognozowane wydatki NFZ i pacjentów w dwóch **scenariuszach: istniejącym i prognozowanym**. W scenariuszu istniejącym oszacowano wydatki NFZ i pacjentów w populacji docelowej w latach 2014–2015 w przypadku braku wprowadzenia programu lekowego dla TOC w leczeniu MIZS, natomiast w scenariuszu prognozowanym oszacowano wydatki NFZ i pacjentów w populacji docelowej w latach 2014–2015 w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu TOC w leczeniu MIZS w ramach programu lekowego.

Dodatkowo analizę przeprowadzono w dwóch opcjach (**opcja I i II**).

Tabela 72. Prognozowana udziały poszczególne leki biologiczne zależności od populacji docelowej.

Parametr	Udziały w populacji pacjentów z uMIZS (opcja I)		Udziały w populacji pacjentów z uMIZS (opcja II)		Udziały w populacji pacjentów z wMIZS lub nrMIZS (opcja I)		Udziały w populacji pacjentów z wMIZS lub nrMIZS (opcja II)	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015	2014	2015
TOC								
ADA								
ETA								

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla **scenariuszy skrajnych** (wariant minimalny i maksymalny).

W analizie przyjęto, że TOC, ADA, ETA pozostaną w istniejących grupach limitowych (każda substancja czynna znajduje się w osobnej grupie: tocilizumab w grupie limitowej „1106.0, Tocilizumab”, adalimumab w grupie limitowej „1050.1, blokery TNF – adalimumab”, natomiast etanercept w grupie limitowej „1050.2, blokery TNF – etanercept”).

**Koszty**

W analizie uwzględniono następujące rodzaje medycznych kosztów bezpośrednich:

- koszty leków biologicznych (TOC, ADA, ETA);
- koszty terapii wspomagającej (MTX);
- koszty podania leków (podanie w trybie ambulatoryjnym, podanie w ramach hospitalizacji);
- koszty monitorowania terapii (na podstawie kosztu diagnostyki w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym oraz koszt monitorowania terapii poza programem lekowym);

Tabela 73. Cena tocilizumabu z RSS i bez RSS [PLN]

Nazwa	Dawka	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena hurtowa brutto z RSS
RoActemra	20 mg/ml	1 fiol. a 10 ml				
RoActemra	20 mg/ml	1 fiol. a 20 ml				
RoActemra	20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml				

### Ograniczenia według wnioskodawcy

1. „Prognozę wydatków płatnika na terapię biologiczną MIZS przeprowadzono w oparciu o oszacowania liczebności populacji pacjentów z MIZS przeprowadzone na podstawie danych z „Ewidencji pacjentów z RZS i MIZS”, dane GUS oraz wyniki badań epidemiologicznych i obserwacyjnych. Rzeczywista liczebność populacji pacjentów stosujących leki biologiczne w leczeniu MIZS w Polsce może być różna od uwzględnionej w niniejszej analizie. W szczególności w analizie opracowanej dla populacji pacjentów z uMIZS w analizie podstawowej przyjęto, że odsetek pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na terapie NLPZ i GKS, jest równy odsetkowi pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie MTX. W świetle udowodnionej skuteczności MTX w leczeniu MIZS oraz zaleceń dotyczących leczenia stosowanego w ocenianym wskazaniu, założenie to może skutkować zaniżeniem liczebności populacji docelowej określonej w analizie”.
2. „Analizę przeprowadzono przy założeniu ujednoczonego sposobu postępowania w terapii biologicznej u pacjentów z populacji docelowej, określonego na podstawie zapisów projektu PL dla TOC oraz PL dla ADA i ETA (w opcji I analizy), [redacted] (w opcji II analizy). Rzeczywisty sposób postępowania z pacjentami oraz wycena świadczeń może być odmienne dla poszczególnych leków biologicznych (ADA i ETA oraz TOC).
3. „Aktualne udziały leków ADA i ETA w leczeniu MIZS w Polsce w ramach PL określono na podstawie danych o udziałach tych leków w zaakceptowanych wnioskach o podjęcie terapii biologicznej w leczeniu MIZS. Z uwagi na możliwe występowanie opóźnień w podejmowaniu terapii biologicznej oraz różnice w czasie trwania terapii w zależności od zastosowanego leku (ADA lub ETA), rzeczywiste udziały terapii ADA i ETA wśród pacjentów aktywnie leczonych tymi lekami w ramach PL mogą odbiegać od udziałów uwzględnionych w analizie. Opisane rozbieżności są mało prawdopodobne, jednak mogą mieć wpływ na wyniki analizy”.
4. „Postępowanie z pacjentem w analizie odbywa się według zasad określonych na zasadzie przyjętych założeń w oparciu o zapisy projektu PL dla TOC oraz obowiązującego PL dla ADA i ETA (opcja I analizy), [redacted] (opcja II analizy). W rzeczywistości przyjęte w analizie założenia mogą nie odzwierciedlać właściwie polskiej praktyki klinicznej leczenia pacjentów z MIZS. Niemniej jednak wydaje się, że uwzględnione w analizie opcje obejmują szerokie spektrum możliwości przebiegu terapii biologicznej pacjentów z populacji docelowej analizy, a przez to ich wyniki prezentują zakres, w którym powinny mieścić się wydatki płatnika ponoszone w przypadku objęcia refundacją TOC w rozważanym wskazaniu w ramach PL”.
5. „Skuteczność terapii lekami biologicznymi w momencie jej pierwszej oceny oraz odsetki pacjentów, u których przerwano leczenie z powodów innych niż uzyskanie nieaktywnej choroby, modelowano w analizie BIA na podstawie danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej [redacted]. Wszystkie ograniczenia tej analizy związane z wyznaczeniem wykorzystanych wartości stanowią ograniczenie opracowanej analizy BIA. Pozostałe parametry dotyczące przebiegu terapii u pacjentów z MIZS (w zakresie występowania nieaktywnej choroby oraz nawrotów choroby uwzględnionych w opcji I analizy) określono na podstawie wyników badań obserwacyjnych. W rzeczywistości wartości tych parametrów mogą różnić się od wynikających z wykorzystanych źródeł”.
6. [redacted] Ze względu na dane wskazujące, że zapadalność MIZS w kolejnych latach życia w populacji Polski jest zmienna, oszacowania wielkości dawek poszczególnych leków mogą nieznacznie odbiegać od ich rzeczywistych wartości. Opisane rozbieżności nie powinny mieć jednak znaczącego wpływu na wyniki niniejszej analizy”.
7. „W analizie założono, że jedynym lekiem stosowanym w populacji docelowej za wyjątkiem leków biologicznych jest MTX. W praktyce, pomimo że w Polsce MTX jest lekiem preferowanym, możliwe jest użycie innych leków. Na potrzeby analizy przyjęto doustną formę podania oraz maksymalne dawkowanie tego leku określone dla dzieci w wieku poniżej 16 lat. Możliwy błąd, powstały na skutek przyjętego uproszczenia, jest zanedbywalny, ze względu na znikomy - w odniesieniu do kosztów leków biologicznych - koszt MTX”.
8. „Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Za wyjątkiem kosztów bezpośrednio

związanych z terapią biologiczną w analizie uwzględniono koszty terapii wspomagającej (MTX). W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, a także innych kosztów medycznych niezwiązanych ze stosowaniem leków biologicznych oraz kosztów niemedycznych”.

9. „W przypadku zmiany zasad finansowania leków stosowanych w leczeniu MIZS, pojawienia się nowych cząsteczek lub zmiany zasad administracji i monitorowania leków może nastąpić zmiana wielkości zużycia poszczególnych leków oraz procedur medycznych. Mogłoby to spowodować zmianę wydatków na refundację”.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 74. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	Tak	Brak uwag.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	Tak	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	Tak	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	Tak	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Tak	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	Nie otrzymano danych z NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Tak	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	tak	Brak uwag.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	Tak	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	tak	Brak uwag.

### Uwagi AOTM

Podmiot odpowiedzialny nie uwzględnił możliwości posiadania RSS i tym samym niższej ceny przez produkty lecznicze: Enbrel (etanercept), Humira (adalimumab). Dodatkowo nie testował ceny produktu Enbrel, Humira w ramach analizy wrażliwości. Produkty Enbrel, Humira najprawdopodobniej posiadają niższą rzeczywistą cenę niż ta przedstawiona na obwieszczeniu MZ (co sugerować może analiza danych refundacyjnych przedstawiona w komunikacie DGL:

<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043>).

## 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

## 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 75. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów	
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	[redacted]	
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	[redacted]	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

**POPULACJA PACJENTÓW Z [redacted]**

Tabela 76. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący - populacja pacjentów z [redacted], analiza podstawowa, opcja I /II analizy.

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
	Opcja 1		Opcja 2	
Perspektywa NFZ [mln PLN]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – populacja pacjentów z [redacted], analiza podstawowa, opcja I /II analizy (wyniki przy uwzględnieniu RSS)

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
		Opcja 1		Opcja 2	
		Perspektywa NFZ [mln PLN]			
WARIANT PODSTAWOWY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa NFZ+ pacjent [mln PLN]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 79. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – populacja pacjentów z [redacted], scenariusze skrajne, opcja I /II analizy – wyniki nieuwzględniające RSS.

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
		Opcja 1		Opcja 2	
		Perspektywa NFZ [PLN]			
WARIANT MINIMALNY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa NFZ+ pacjent [PLN]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
WARIANT MAKSYMALNY	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa NFZ+ pacjent [PLN]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**POPULACJA PACJENTÓW Z**

Tabela 80. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący - populacja pacjentów z , analiza podstawowa, opcja I /II analizy.

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
	Opcja 1		Opcja 2	
Perspektywa NFZ [PLN]				
Perspektywa NFZ+ pacjent [PLN]				

Tabela 81. Wyniki analizy wpływu na budżet: - scenariusz prognozowany, populacja pacjentów z , analiza podstawowa, opcja I /II analizy (wyniki przy uwzględnieniu RSS)

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
	Opcja 1		Opcja 2	
Perspektywa NFZ [mln PLN]				
Perspektywa NFZ+ pacjent [mln PLN]				



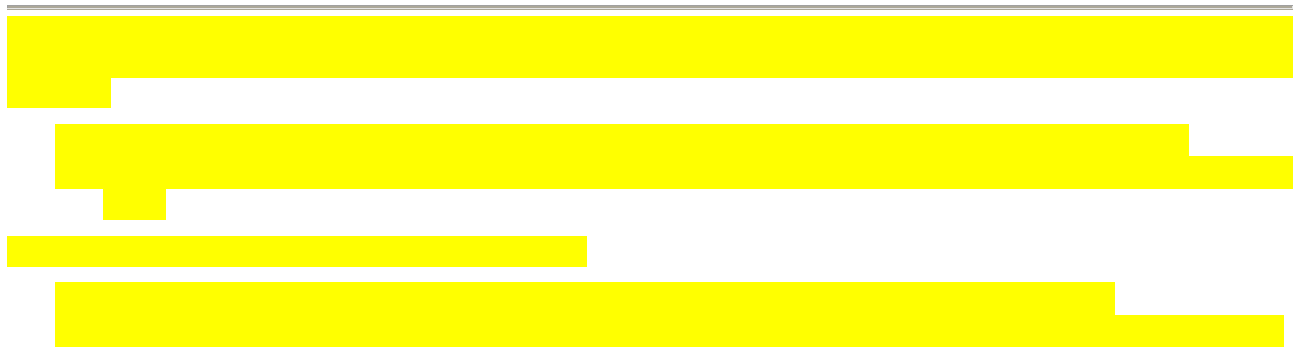


Tabela 82. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – populacja pacjentów z wMIZS lub nrMIZS, analiza podstawowa, opcja I /II analizy (wyniki przy uwzględnieniu RSS)

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
		Opcja 1		Opcja 2	
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa NFZ [mln PLN]				
Perspektywa NFZ+ pacjent [mln PLN]					

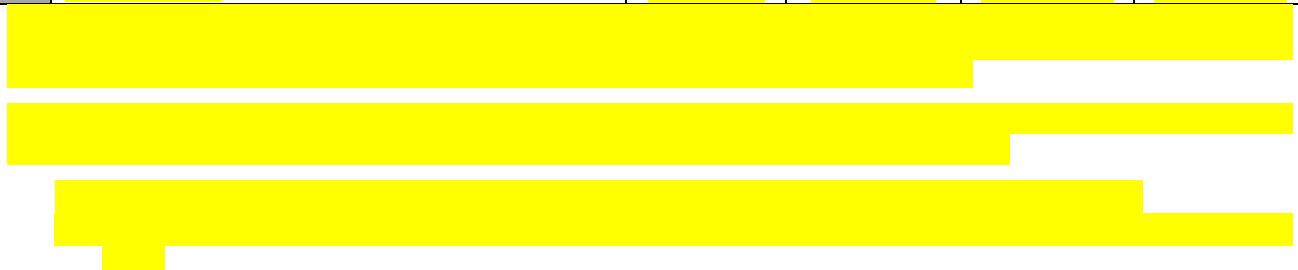


Tabela 83. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – populacja pacjentów z [redacted], scenariusze skrajne, opcja I /II analizy - wyniki nieuwzględniające RSS.

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
		Opcja 1		Opcja 2	
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa NFZ [PLN]				
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa NFZ+ pacjent [PLN]				
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa NFZ [PLN]				
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa NFZ+ pacjent [PLN]				

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
		Opcja 1		Opcja 2	

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Brak uwag.

### 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

### 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

### 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Tabela 84. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

## Komentarz AOTM

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania tocilizumabu w MIZS. Według większości towarzystw tocilizumab powinien być stosowany w leczeniu układowej / uogólnionej postaci MIZS w II linii leczenia biologicznego obok innych leków biologicznych (anty TNF- $\alpha$  -etanercept, adalimumab; anty IL-1 - anakinra), po nieskutecznej terapii DMARD, NLPZ, GKS.

Tabela 85. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Pozytywna / negatywna / z ograniczeniami	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
ACR 2013 (USA)	Tocilizumab w leczeniu układowej / uogólnionej postaci MIZS	Pozytywna	Postać układowa, z aktywnymi cechami choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej Kontynuacja leczenia, opcje terapeutyczna: <b>Tocilizumab</b> jest zalecany po monoterapii GKS (A), MTX lub LEF (B) lub anakinra (B) niezależnie od ACJ oraz MD. Poza tym jest także rekomendowany u pacjentów z MD $\geq 5$ niezależnie od ACJ, wyj. pacjenci leczeni wcześniej NLPZ monoterapią (C).
AHRQ 2012 (USA)	Tocilizumab w leczeniu układowej / uogólnionej i wielostawowej postaci MIZS	Pozytywna	Leki należące do biologicznych DMARD stosowane u pacjentów z MIZS po niepowodzeniu terapią DMARD: MTX, SSA, (które oceniano w przeglądzie systematycznym AHRQ to: abatacept (zatwierdzony przez FDA w MIZS), adalimumab (zatwierdzony przez FDA w MIZS), anakinra, canakinumab, etanercept (zatwierdzone przez FDA w MIZS), infliximab, immunoglobuliny dożylnie (IVIG), rilonacept, rituximab, <b>tocilizumab</b> (zatwierdzony przez FDA w MIZS). Inhibitory IL-6 tj. <b>tocilizumab</b> są bardziej efektywne w leczeniu postaci układowej i mogą być używane także w leczeniu postaci wielostawowej MIZS.
Stanowisko Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii 2013 (Polska)	Tocilizumab w leczeniu układowej / uogólnionej postaci MIZS z dominującymi objawami narządowymi / stawowymi	Pozytywna	<u>Postać z dominującymi objawami narządowymi:</u> • inhibitory IL-1 (anakinra jest zarejestrowana w UE jedynie w RZS) oraz IL-6 ( <b>Tocilizumab</b> posiada rejestrację EMA, FDA dla postaci układowej MIZS) gdy obecne czynniki złego rokowania, • <b>Tocilizumab</b> gdy objawy utrzymują się po 6 tyg. stosowania pełnych dawek GKS lub gdy ponownie wystąpiła gorączka oraz utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby (VAS > 7), <u>Postać z dominującymi objawami stawowymi</u> – zalecane jest postępowanie tj. w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów: • <b>Tocilizumab</b> zalecany w przypadku wysokiej aktywności choroby utrzymującej się ponad 6 m-cy, co najmniej 5 stawów aktywnych zapalnie (lub co najmniej 2 stawy + gorączka) oraz brak wystarczającej odpowiedzi na GKS i NLPZ.
PTR 2012 (Polska)	Tocilizumab w leczeniu układowej / uogólnionej postaci MIZS z dominującymi objawami narządowymi	Pozytywna	W terapii uMIZS z dominującymi objawami narządowymi zalecanym leczeniem pierwszego rzutu jest terapia biologiczna, z wykorzystaniem antagonistów IL-1 (anakinra – lek nieobjęty refundacją ze środków publicznych w Polsce i nieposiadający wskazań rejestracyjnych u pacjentów z uMIZS) lub antagonistów IL-6, ( <b>tocilizumab</b> ), ewentualnie stosowanie DMARDs (metotreksat, cyklosporyna A), prednizonu oraz immunoglobulin w postaci dożylnych wlewów (IVIG).

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Pozytywna / negatywna / z ograniczeniami	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>GKJR 2012 (Niemcy)</b>	Tocilizumab w leczeniu układowej / uogólnionej postaci MIZS	Pozytywna	Zastosowanie leczenia anakinrą lub <b>tocilizumabem</b> może być rekomendowane w leczeniu dzieci i młodzieży z nawracającą postacią uMIZS (poziom dowodów II, stopień rekomendacji A).
<b>SPR 2012 (Portugalia)</b>	Tocilizumab w leczeniu układowej / uogólnionej postaci MIZS	Pozytywna	<u>Schemat postępowania w leczeniu MIZS:</u> uMIZS: – I linia: NLPZ, systemowe GKS ± Metotreksat – II linia: Anakinra, <b>Tocilizumab</b>
<b>NICE 2011 (Wielka Brytania)</b>	Tocilizumab w leczeniu układowej / uogólnionej postaci MIZS	Pozytywna z ograniczeniem	<b>Tocilizumab</b> jest zalecany w leczeniu uogólnionej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych, u których brak właściwej reakcji na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), kortykosteroidami i metotreksatem. <u>Jednocześnie NICE w celu zwiększenia dostępności leku, wymaga od producenta leku obniżenia kosztów terapii.</u> <b>Tocilizumab</b> nie jest zalecany w leczeniu uogólnionej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych, u których otrzymano odpowiedź na leczenie metotreksatem lub u których nie stosowano leczenia metotreksatem, ze względu na brak dowodów na bezpośrednie porównanie obu leków.

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania tocilizumabu w MIZS. Wymienione Agencje HTA zalecają stosowanie tocilizumabu w leczeniu pacjentów w wieku 2 lat i starszych z czynną, układową / uogólnioną postacią MIZS, po nieskutecznej terapii NLPZ, GKS i MTX.

Tabela 86. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Pozytywna / negatywna / z ograniczeniami	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>SMC 2012 (Szkocja)</b>	Tocilizumab w leczeniu uogólnionej postaci MIZS	Pozytywna	<b>Tocilizumab jest zalecany</b> w leczeniu czynnej, uogólnionej postaci MIZS u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie NLPZ i GKS. Tocilizumab można stosować w monoterapii (w przypadku nietolerancji na metotreksat lub gdy leczenie metotreksatem jest przeciwwskazane) lub w skojarzeniu z metotreksatem. Tocilizumab był skuteczniejszy od placebo w zmniejszaniu aktywności choroby i gorączki u chorych z przetrwałym, czynnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ i kortykosteroidami. SMC zaleca dostępność ww. leczenia w ramach Systemy Dostępu Pacjenta* (ang. Patient Access Scheme, PAS), który poprawia efektywność kosztową tocilizumabu.
<b>HAS 2012 (Francja)</b>	Tocilizumab w leczeniu uogólnionej postaci MIZS	Pozytywna	Tryb wniosku: umieszczenie leku na liście leków dopuszczonych do stosowania w ramach lecznictwa zamkniętego. Rozszerzenie wskazań do leczenia czynnej układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie NLPZ i ogólnoustrojowe leczenie GKS. <b>Tocilizumab jest zalecany</b> w leczeniu czynnej, uogólnionej postaci MIZS u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie NLPZ i GKS. Tocilizumab można stosować w monoterapii (w przypadku nietolerancji na metotreksat lub gdy leczenie metotreksatem jest przeciwwskazane) lub w skojarzeniu z metotreksatem. Komitet przejrzystości zaleca umieszczenie tocilizumabu na liście leków dopuszczonych do stosowania w ramach lecznictwa zamkniętego i przez różne służby publiczne w nowym wskazaniu, w dawkach wskazanych przez podmiot.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Pozytywna / negatywna / z ograniczeniami	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
			Tocilizumab jest jedynym produktem dopuszczonym do obrotu u dzieci w wieku 2 lat i powyżej, z układowym MIZS z niewłaściwą reakcją na poprzednią terapię NLPZ lub GKS. Tocilizumab jest podawany drogą infuzji dożylną, co dwa tygodnie w dawce zmiennej, w oparciu o masę pacjenta (8 mg/kg dla pacjentów o masie ciała $\geq 30$ kg lub 12 mg/kg dla pacjentów o wadze $< 30$ kg). Jeśli nie nastąpi widoczna poprawa po sześciu tygodniach, kontynuacja leczenia powinna być ponownie rozpatrzona. Potencjalne działania niepożądane związane ze stosowaniem tocilizumabu to głównie infekcje. Ponadto były zgłaszane poważne reakcje na infuzję (reakcje nadwrażliwości i obrzęk Quincke'go).
CADTH 2012 (Kanada)	Tocilizumab w leczeniu czynnej uogólnionej postaci MIZS	Pozytywna	<p>Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (ang. Canadian Drug Expert Committee, CDEC) <b>zaleca tocilizumab</b> w leczeniu czynnego, uogólnionego MIZS u pacjentów w wieku dwóch lat i starszych z nietolerancją lub niedostateczną odpowiedzią na leczenie NLPZ i GKS (z lub bez metotreksatu).</p> <p>W wielośrodowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym z grupą kontrolną badaniu, w którym analizowano pacjentów z układowym MIZS, z nieodpowiednią odpowiedzią na NLPZ i leczenie GKS, odnotowano klinicznie i statystycznie istotną poprawę objawów MIZS u pacjentów przyjmujących tocilizumab w porównaniu z placebo.</p> <p>Komitet uznał, że tocilizumab powinien być stosowany u pacjentów, będących pod opieką doświadczonego w leczeniu układowego MIZS zespołu klinicznego. Jednocześnie Komitet wyraził troskę w związku z ograniczonymi danymi nt. bezpieczeństwa tocilizumabu, zważywszy, że lek może być stosowany przez dłuższy okresy.</p>
NICE 2011 (Wielka Brytania)	Tocilizumab w leczeniu uogólnionej postaci MIZS	Pozytywna z ograniczeniem	<p><b>Tocilizumab jest zalecany</b> w leczeniu uogólnionej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych, u których brak właściwej reakcji na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), kortykosteroidami i metotreksatem. <u>Jednocześnie NICE w celu zwiększenia dostępności leku, wymaga od producenta leku obniżenia kosztów terapii.</u></p> <p><b>Tocilizumab nie jest zalecany</b> w leczeniu uogólnionej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych, u których otrzymano odpowiedź na leczenie metotreksatem lub u których nie stosowano leczenia metotreksatem, ze względu na brak dowodów na bezpośrednie porównanie obu leków. Pomimo znacznej niepewności wokół ICER, najbardziej prawdopodobny ICER dla terapii tocilizumabem poprzedzonej infliksimabem w porównaniu z monoterapią infliksimabem u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na terapię NLPZ, kortykosteroidami i metotreksatem były w przedziale, który można by uznać za dopuszczalny biorąc pod uwagę możliwość wykorzystania zasobów NHS.</p> <p>Biorąc pod uwagę inne parametry, które nie zostały uwzględnione w modelu wnioskodawcy (takie jak: zastosowanie terapii oszczędzającej steroidy, zmniejszenie jakości życia związanej ze zdrowiem u rodziców lub opiekunów, zmniejszenie liczby przyszłych ortopedycznych zabiegów chirurgicznych, transplantacja szpiku kostnego), Komitet stwierdził, że oszacowanie opłacalności tocilizumabu będzie mieściło się w dolnej granicy przedziału.</p>
PBAC 2011 (Australia)	Tocilizumab w leczeniu ciężkiej, czynnej uogólnionej postaci MIZS	Pozytywna	<p><b>Tocilizumab jest zalecany</b> w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci uogólnionego MIZS u pacjentów z nietolerancją lub niedostateczną odpowiedzią na leczenie MTX i GKS.</p> <p>PBAC rekomenduje włączenie tocilizumabu do Programu Świadczeń Farmaceutycznych (ang. Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) w sekcji 100 (Wysoce Wyspecjalizowany Program Lekowy), na podstawie wyników analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z etanercept i adalimumabem.</p> <p>Skuteczne dawki oszacowane przy użyciu rozkładu masy to – tocilizumab: <math>&lt; 30</math>kg 12mg/kg i <math>\geq 30</math>kg 8mg/kg podawany we wlewie dożylnym przez 60 min co 2 tygodnie; etanercept: od 0,4mg/kg do 25mg</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Pozytywna / negatywna / z ograniczeniami	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
			w iniekcji podskórnej dwa razy w tygodniu; adalimumab 24mg/m2 co drugi tydzień (badanie Lovell 2008).

\*Systemy dostępu pacjenta (PAS) zostały zaprojektowane w celu zapewnienia pacjentom dostępu do wysoce kosztownych i nieopłacalnych dla płatnika leków.

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Według większości towarzystw naukowych i organizacji HTA tocilizumab jest zalecany w leczeniu głównie uogólnionej / układowej, czynnej postaci MIZS u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie MTX (oraz innymi lekami DMARD), NLPZ oraz GKS.

Tabela 87. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące tocilizumabu w MIZS - podsumowanie


	Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Rekomendowane wskazanie
Rekomendacje kliniczne	USA	ACR 2013	+			Tocilizumab w leczeniu układowej / uogólnionej postaci MIZS
	USA	AHRQ 2012	+			Tocilizumab w leczeniu układowej / uogólnionej i wielostawowej postaci MIZS
	Polska	Stanowisko Zespołu Ekspertów przy KK w dz Reumatologii 2013	+			Tocilizumab w leczeniu układowej / uogólnionej postaci MIZS z dominującymi objawami narządowymi / stawowymi
	Polska	PTR 2012	+			Tocilizumab w leczeniu układowej / uogólnionej postaci MIZS z dominującymi objawami narządowymi
	Niemcy	GKJR 2012	+			Tocilizumab w leczeniu układowej / uogólnionej postaci MIZS
	Portugalia	SPR 2012	+			Tocilizumab w leczeniu układowej / uogólnionej postaci MIZS
	Wielka Brytania	NICE 2011		+		Tocilizumab zalecany w leczeniu uogólnionej postaci MIZS u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie NLPZ, GKS oraz MTX, przy jednoczesnym obniżeniu kosztów terapii TOC
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC 2012	+			Tocilizumab w leczeniu czynnego, uogólnionego MIZS u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie NLPZ i GKS
	Francja	HAS 2012	+			Tocilizumab w leczeniu czynnego, uogólnionego MIZS u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie NLPZ i GKS
	Kanada	CADTH 2012	+			Tocilizumab w leczeniu czynnego, uogólnionego MIZS u pacjentów z nietolerancją lub niedostateczną odpowiedzią na leczenie NLPZ i GKS
	Wielka Brytania	NICE 2011		+		Tocilizumab zalecany w leczeniu uogólnionej postaci MIZS u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie NLPZ, GKS oraz MTX, przy jednoczesnym obniżeniu kosztów terapii TOC
	Australia	PBAC 2011	+			Tocilizumab w leczeniu ciężkiego, czynnego, uogólnionego MIZS u pacjentów z nietolerancją lub niedostateczną odpowiedzią na leczenie MTX i GKS

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach







Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	nadmiernej aktywacji tej prozapalnej cytokiny i powinien być finansowany ze środków publicznych.		finansowanie grup JGP.
<b>Prof. dr hab. Witold Tlustochowicz</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Lek znajdujący się w standardach leczenia zarówno postaci wielostawowej jak i układowej. W ostatniej postaci stanowiącej bezpośrednie zagrożenie życia u dziecka, zgodnie z najnowszymi rekomendacjami ACR, jest lekiem biologicznym z wyboru ze względu na odmienną patogenezę tej choroby. W przypadku dopuszczenia leku do programu lekowego w tym wskazaniu zastąpi on leczenie lekami anty-TNF które są stosowane w Polsce z powodu braku na rynku rekomendowanej we wcześniejszych zaleceniach anty-IL-1, mimo że nie mają takich rekomendacji.	Nie znajduję powodów do braku refundacji w postaci układowej MIZS. Związane jest to z zagrożeniem życia u dziecka w tej jednostce chorobowej. Natomiast w przypadku postaci układowej z dominującymi objawami stawowymi jak też wielostawowej i skąpostawowej rozszerzającej się refundacja powinna zależeć od kosztów terapii – nie może ona przekraczać kosztów leków anty-TNF stosowanych w tym wskazaniu.	Lek powinien być refundowany w ramach programu terapeutycznego. Załączony do wniosku program lekowy odpowiada aktualnym rekomendacjom ACR i NICE (brak jest aktualnych rekomendacji EULAR w tym względzie).
	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest heterogenną grupą przewlekłego zapalenia stawów o początku do 16 roku życia. Przebieg MIZS może być różny od przypadków łagodnych powoli postępujących do postaci o szybkim, agresywnym przebiegu doprowadzającym do kalectwa, czy ciężkich postaci układowych, w których występują stany zagrażające życiu dziecka. W leczeniu MIZS stosuje się znacznie mniej leków niż w przypadku zapalnych chorób reumatycznych u dorosłych ze względu na brak ich rejestracji, nieskuteczność lub istotne objawy niepożądane. Dane z piśmiennictwa wykazują, że u 30% dzieci stwierdza się aktywny proces chorobowy. Wprowadzenie nowego leku biologicznego zarejestrowanego dla wszystkich postaci MIZS o innym niż dotychczas stosowane leki mechanizmie działania pozwoli na uzyskanie poprawy lub nawet remisji w tej grupie dzieci.	-	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów może mieć bardzo ciężki przebieg niereagujący na szereg leków tzw. klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby w tym metotreksatu a także leków biologicznych z grupy anty TNF-alfa. Zastosowanie leku biologicznego o innym mechanizmie działania niż blokowanie TNF alfa często jest jedynym skutecznym leczeniem tej choroby, często ratującym życie dziecka, zwłaszcza w postaciach układowych tej choroby.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29.04.2014 r., znak: MZ-PLA-460-15149-326/BRB/14 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego:

- RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 4 ml, kod EAN 5909990678273,
- RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 20 ml, kod EAN 5909990678266,
- RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka a 10 ml, kod EAN 5909990678259,

w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD 10 M08)”.

### Problem zdrowotny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS; ICD-10: M08) jest najczęstszą przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu autoimmunologicznym. Według kryteriów przyjętych przez ILAR, MIZS dotyczy heterogennej grupy zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. r.ż. i trwających co najmniej 6 tyg. Szczyt zachorowań stwierdza się między 1. a 3. r.ż., częściej u dziewczynek.

MIZS jest chorobą rzadką, może rozpocząć się u dzieci przed 16. r.ż. i dotyczy 80-100 zachorowań/100 tys. dzieci. Postać wielostawowa ma dwa szczyty zachorowań: między 2. i 4. r.ż. oraz między 6. i 12. r.ż.

MIZS o początku uogólnionym (postać układowa, uMIZS) – najcięższy przebieg kliniczny i najpoważniejsze następstwa. Stanowi 10-20% wszystkich postaci MIZS, występuje z jednakową częstością u obu płci. Charakterystyczna grupa objawów: nawracająca gorączka, wysypka skórna najczęściej na tułowie, zapalenie stawów, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych lub/oraz wątroby/śledziony. Wskaźniki laboratoryjne mogą być znacznie podwyższone. Obecnie można wyróżnić 2 podgrupy choroby: z dominującymi objawami układowymi lub stawowymi.

MIZS o początku wielostawowym (co najmniej 5 stawów, wMIZS) – postać wielostawowa u 20-30% chorych. Rozpoczyna się na ogół w wieku dojrzewania, może mieć ostry początek ze stanami podgorączkowymi, sztywnością poranną oraz znacznie podwyższonymi czynnikami zapalnymi.

Celem postępowania farmakologicznego jest zmniejszenie aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, aby nie dopuścić do postępującej dysfunkcji narządu ruchu.

W ramach I linii leczenia w przebiegu wMIZS oraz u pacjentów z uMIZS z dominacją objawów stawowych stosuje się: MTX, inne leki DMARDs niebiologiczne (leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina cyklosporyna A, azatiopryna), NLPZ, iniekcje dostawowe GKS, systemowe leczenie GKS (głównie w uMIZS i RF+ wMIZS). W przebiegu uMIZS z dominacją objawów narządowych: NLPZ, systemowe leczenie GKS. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię I linii lub nietolerancji leczenia wytyczne wskazują na stosowanie terapii DMARDs biologicznej – w przebiegu wMIZS i uMIZS z dominacją objawów stawowych: antagonistów TNF- $\alpha$  (etanercept, adalimumab); w przebiegu uMIZS z dominacją objawów narządowych: anakinra, tocilizumab.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla tocilizumabu w populacji z zaawansowanym rakiem jelita grubego, w analizie wnioskodawcy wskazano antagonistów TNF- $\alpha$  ( ). Wymienione substancje są zalecanym standardem leczenia w świetle rekomendacji klinicznych polskich i międzynarodowych w II linii leczenia wMIZS i uMIZS z dominacją objawów stawowych. Według opinii ekspertów stanowią aktualną praktykę kliniczną w Polsce, finansowaną ze środków publicznych.

### Skuteczność kliniczna

POPULACJA CHORYCH Z UOGÓLNIIONYM MIZS

Tocilizumab vs placebo (porównanie bezpośrednie)

Inicjacja leczenia – TENDER (okres leczenia: 12 tyg. -faza randomizowana):

- TOC vs PLC istotnie statystycznie (IS) zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odsetka osób uzyskujących odpowiedź ACR 30 lub wyższą, z maksymalnie 1 parametrem składowym ulegającym pogorszeniu o  $\geq 30\%$  bez gorączki (RB = 3,51 [1,97; 6,24]).

- TOC vs placebo IS zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania: ACR 30 (RB = 3,73 [2,10; 6,61]), ACR 50 (RB = 7,89 [3,11; 20,01]), ACR 70 (RB = 8,72 [2,92; 26,04]) oraz ACR 90 (RB = 6,91 [1,74; 27,44]).
- TOC vs PLC prowadzi do IS poprawy odpowiedzi ACR: redukuje liczbę stawów z aktywnym stanem zapalnym, redukuje liczbę stawów z ograniczoną ruchomością, zmniejsza nasilenie choroby mierzone w ocenie lekarza (PGA), poprawia ocenę ogólnego stanu zdrowia wg pacjenta lub opiekuna, poprawia ocenę stanu zdrowia wg kwestionariusza CHAQ-DI, redukuje wartość wskaźnika sedymentacji czerwonych krwinek (OB).
- TOC vs PLC prowadzi do IS redukcji odsetka osób z objawami uogólnionymi MIZS, takimi jak gorączka (RB = 4,10 [1,86; 9,03]) czy wysypka (RB = 5,73 [1,49; 21,97]).
- TOC vs PLC prowadzi do IS poprawy w odniesieniu do parametrów morfologicznych krwi oraz oznaczeń biochemicznych. W grupie TOC IS częściej obserwowano ustąpienie anemii, trombocytozy, leukocytozy, hiperferrytynemii oraz normalizację stężenia CRP.

Kontynuacja leczenia TOC w porównaniu z odstawieniem terapii u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie – Yokota 2008 (okres leczenia: 6 tyg. -I faza; 12 tyg. -faza random.):

- Kontynuacja TOC vs przerwanie leczenia (PLC) IS zwiększa prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi ACR 30, przy CRP < 15 mg/L (RB = 4,60 [1,84; 11,51]).
- Kontynuacja TOC vs PLC IS wydłużała czas trwania odpowiedzi zdefiniowanej jako utrzymanie ACR 30 i CRP <15 mg/L. Mediana czasu do wycofania z fazy randomizowanej z powodu utraty pierwszorzędowego punktu końcowego wynosiła 4,9 tyg. w ramieniu PLC, natomiast w grupie TOC mediana nie została osiągnięta.
- Kontynuacja TOC vs PLC IS zwiększa prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi ACR 50 przy stężeniu CRP <15 mg/L (RB = 4,60 [1,84; 11,51]) oraz ACR 70 przy CRP <15 mg/L (RB = 5,75 [1,94; 17,02]).

Skuteczność TOC w fazie przedłużonej – TENDER (okres leczenia: 52-104 tyg.), Yokota 2008 (okres leczenia: 48-144 tyg.):

- W przeciągu roku odpowiedź ACR 30 bez towarzyszącej gorączki została utrzymana u 88% (TENDER) i 98% (Yokota 2008) pacjentów leczonych TOC.
- W obu badaniach większość pacjentów uzyskała i utrzymała wyższy poziom odpowiedzi zdefiniowany jako 50-, 70- lub 90-procentowa poprawa parametru ACR.
- W wyniku dwuletniej terapii TOC u 31% pacjentów stwierdzono nieaktywną klinicznie chorobę, u 55% wszystkie oceniane stawy były wolne od choroby, natomiast przerwanie stosowania GKS było możliwe u 60% chorych.
- w długookresowej perspektywie (144 tygodni, Yokota 2008) odpowiedź ACR 30/50/70 obserwowano u odpowiednio 84%, 84% i 75% leczonych, klinicznie nieaktywną postać choroby uzyskano u 57% pacjentów.

## POPULACJA CHORYCH Z WIELOSTAWOWYM MIZS

### Tocilizumab vs placebo (porównanie bezpośrednie)

Kontynuacja leczenia TOC w porównaniu do odstawienia terapii u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie – CHERISH (okres leczenia: 16 tyg. -I faza; 6 mies. -faza random.):

- Kontynuacja terapii TOC vs odstawienie leczenia (PLC) IS zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego zdefiniowanego jako zaostrzenie choroby wg kryteriów ACR 30 (RR = 0,53 [0,35; 0,82]).
- Kontynuacja TOC vs PLC zwiększa prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi ACR 30 (RB = 1,37 [1,08; 1,74]), ACR 50 (RB = 1,41 [1,10; 1,81]), ACR 70 (RB = 1,54 [1,14; 2,08]) oraz ACR 90 (RB = 1,92 [1,21; 3,05]).
- Kontynuacja TOC vs PLC IS zapobiega pogorszeniu niektórych z parametrów składowych odpowiedzi ACR: liczby stawów z aktywnym stanem zapalnym (MD = -2,9 [-5,7; -0,1]), nasilenia choroby w ocenie lekarza (MD = -9,9 [-16,5; -3,4]), wartości wskaźnika sedymentacji czerwonych krwinek (MD = -14,3 [-19,6; -9,0]).
- W grupie TOC vs PLC odnotowano IS większy odsetek pacjentów z chorobą nieaktywną klinicznie (RB = 2,14 [1,16; 3,94]).
- U pacjentów z grupy TOC redukcja nasilenia dolegliwości bólowych w stosunku do wartości sprzed leczenia była IS większa niż u chorych, u których leczenie przerwano po 16 tyg. (MD = -10,02 [-17,6; -2,7]).

### Skuteczność praktyczna

Wyniki badań obserwacyjnych wskazują na skuteczność TOC u pacjentów z MIZS leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Odsetek osób uzyskujących odpowiedź ACR 30 wahał się od 66 do 100%. Odpowiedź ACR 90 raportowano u 57-80% pacjentów.

### Bezpieczeństwo stosowania

#### POPULACJA CHORYCH Z UOGÓLNIONYM MIZS

##### Tocilizumab vs placebo (porównanie bezpośrednie)

Inicjacja leczenia – TENDER (okres leczenia: 12 tyg. -faza randomizowana):

- W grupie TOC odnotowano IS większy odsetek osób doświadczających działania niepożądane (AE) ogółem (RR = 1,81 [1,29; 2,55]), przy braku różnic IS w odniesieniu do liczby zdarzeń/pacjentów/rok (RR = 0,99 [0,72; 1,36]).
- Nie stwierdzono różnicy IS pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (SAE) ogółem (RR = 3,50 [0,19; 66,04]), w tym obrzęku naczyniowego, pokrzywki, ospy wietrznej.
- W żadnym z ramion nie stwierdzono zgonów.
- W grupie TOC odnotowano IS wyższy vs PLC odsetek pacjentów z zakażeniami ogółem (RR = 1,84 [1,08; 3,14]), przy czym częstość zdarzeń (liczba zdarzeń/pacjentów/rok) nie różniła się IS pomiędzy grupami (RR = 1,17 [0,67; 2,06]).
- Nie odnotowano IS różnic pomiędzy TOC a PLC odnośnie ryzyka wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia gardła lub jamy nosowej i gardła (RR = 1,64 [0,48; 5,62]), biegunki (RR = 2,47 [0,30; 20,36]) oraz bólu głowy (RR = 1,15 [0,32; 4,20]).
- TOC nie powodował również IS wzrostu ryzyka wystąpienia ciężkich neutropenii ani podwyższenia stężenia aminotransferaz wątrobowych.

Kontynuacja leczenia TOC w porównaniu z odstawieniem terapii (PLC) u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie – Yokota 2008 (okres leczenia: 6 tyg. -I faza; 12 tyg. -faza random.):

- W badaniu nie przedstawiono wyników odnoszących się do ryzyka wystąpienia AE ogółem oraz SAE.
- W trakcie fazy randomizowanej raportowano po 1 AE prowadzącym do przedwczesnego przerwania leczenia – różnice nieistotne statystycznie (NS).
- Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka infekcji górnych dróg oddechowych (RR = 0,55 [0,11; 2,69]) oraz wirusowego zakażenia przewodu pokarmowego (RR = 1,10 [0,07; 16,43]).
- W trakcie badania nie odnotowano zgonów ani przypadków zespołu aktywacji makrofagów.

Skuteczność TOC w fazie przedłużonej – TENDER (okres leczenia: 52-104 tyg.), Yokota 2008 (okres leczenia: 48-144 tyg.):

- W przeciągu roku odpowiedź ACR 30 bez towarzyszącej gorączki została utrzymana u 88% (TENDER) i 98% (Yokota 2008) pacjentów leczonych TOC.
- Spośród AE raportowanych w obu badaniach w rocznym okresie interwencji do najczęstszych należały: zakażenia górnych dróg oddechowych (31-34%), zapalenia gardła lub jamy nosowej i gardła (33%), zapalenie oskrzeli (24%), biegunka (17%), zakażenia przewodu pokarmowego (29%), ból głowy (15%).

#### POPULACJA CHORYCH Z WIELOSTAWOWYM MIZS

##### Tocilizumab vs placebo (porównanie bezpośrednie)

Kontynuacja leczenia TOC w porównaniu do odstawienia terapii u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie – CHERISH (okres leczenia: 16 tyg. -I faza; 6 mies. -faza random.):

- Kontynuacja TOC w porównaniu do zaprzestania terapii (PLC) nie powoduje u chorych wzrostu ryzyka wystąpienia AE ogółem (RR = 0,95 [0,79; 1,15]), w tym SAE (RR = 0,99 [0,21; 4,75]) oraz zdarzeń prowadzących do przerwania udziału w badaniu (RR = 0,99 [0,06; 15,53]) – różnice NS.
- Najczęściej raportowano AE sklasyfikowano jako: zakażenia i zakażenia pasożytnicze, choroby mięśniowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu oddechowego, choroby skóry, oraz urazy i powikłania po zabiegach.
- Stwierdzono IS różnicę, na korzyść kontynuacji TOC, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia chorób mięśniowych i tkanki łącznej (RR = 0,42 [0,23; 0,77]), w tym zaostrzenie wMIZS (RR = 0,40 [0,20; 0,82]).
- U trzech pacjentów z każdej z grup odnotowano SAE. W grupie TOC zarejestrowano po 1 przypadku: zapalenie płuc, złamania kończyny oraz rozwoju choroby psychosomatycznej. W grupie PLC odnotowano: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy oraz ciężkie migreny.

Bezpieczeństwo TOC w fazie przedłużonej – CHERISH (okres leczenia: 104 tyg., średni czas ekspozycji na TOC: 0,92 roku):

- AE związane z podaniem TOC raportowano z częstością 23,3 zdarzeń/100 pacjento-lat. Najczęściej były to nudności (3,3 zdarzeń/100 pacjento-lat), zawroty głowy, bóle głowy i niedociśnienie (2,2 zdarzeń/100 pacjento-lat).
- Pięć spośród 22 SAE raportowanych u 17 pacjentów uznano za związane z TOC (łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, zapalenie błony naczyniowej oka, kamienie moczowe, zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej).

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy jest ocena opłacalności tocilizumabu (RoActemra) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu pacjentów w wieku  $\geq 2$  lat z czynnym młodzieńczym zapaleniem stawów (MIZS) o początku uogólnionym (uMIZS) po niepowodzeniu leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) oraz glukokortykosteroidami (GKS) oraz z czynnym wielostawowym zapaleniem stawów (wMIZS) lub postacią nielicznostawową (skąpostawową), rozszerzającą (nrMIZS), u których wystąpiło niepowodzenie leczenia maksymalnymi dawkami metotreksatu (MTX).



[Redacted text block]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków NFZ i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych od 1 stycznia 2014 roku do końca 2015 roku tocilizumabu (RoActemra) w dwóch odrębnych populacjach pacjentów:

[Redacted text block]



[Redacted text block]

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji klinicznych: ACR 2013 (USA), AHRQ 2012 (USA), Stanowisko Zespołu Ekspertów przy KK w dz. Reumatologii 2013 (Polska), PTR 2012 (Polska), GKJR 2012 (Niemcy), SPR 2012 (Portugalia), NICE 2011 (Wielka Brytania) oraz 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych: SMC 2012 (Szkocja), HAS 2012 (Francja), CADTH 2012 (Kanada), NICE 2011 (Wielka Brytania), PBAC 2011 (Australia) dla preparatu tocilizumab w leczeniu MIZS. Według większości towarzystw naukowych i organizacji HTA tocilizumab jest zalecany głównie w leczeniu uogólnionej / układowej, czynnej postaci MIZS u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, z niedostateczną odpowiedzią na leczenie MTX (oraz innymi lekami DMARD), NLPZ oraz GKS.

## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

Problem zdrowotny	
<b>AAOS 2004</b>	American Academy of Orthopaedic Surgeons. Osteoarthritis of the knee: State of the condition. AAOS, 2004.
<b>Danner 2006</b>	Danner S, Sordet C, Terzic J. et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. <i>J Rheumatol</i> 2006; 33:1377-1381.
<b>Giannini 1997</b>	Giannini E.H, Ruperto N, Ravelli A. et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 1997; 40: 1202-1209.
<b>Kaminiarczyk 2010</b>	Kaminiarczyk D, Adamczak K, Niedziela M. Czynniki prozapalne u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów <i>Reumatologia</i> 2010; 48(1): 62–65.
<b>Machdo 2001</b>	Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM, Oliveira SK, Kiss MH, Bica BE, Sztajnbock F, Len CA, Melo-Gomes JA; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Brazilian version of the Childhood Health 680/680 Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). <i>Clin Exp Rheumatol</i> . 2001 Jul-Aug;19(4 Suppl 23):S25-9. PubMed PMID: 11510326.
<b>Romicka 2010</b>	Romicka A.M. Rostropowicz-Denisiewicz K. Zarys Reumatologii wieku dziecięcego 2010: 11.
<b>Romicka W: Reumatologia kliniczna 2</b>	Romicka A.M. Rostropowicz-Denisiewicz K. Choroby reumatyczne w wieku rozwojowym. W: <i>Reumatologia kliniczna 2</i> , red. Prof. dr hab. med. Zimmermann-Górska I. Warszawa: PZWL; 2008: 519-528.
<b>Rutkowska-Sak 2009</b>	Rutkowska-Sak L. i in. Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. <i>Reumatologia</i> 2009; 47(3):111–115.
<b>Rutkowska-Sak 2012</b>	Rutkowska-Sak L, Gietka P, Wierzbowska M, Gazda A, Kołodziejczyk B, Kwiatkowska M, Szczygielska I, Hernik E. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów W: <i>Reumatologia wieku rozwojowego</i> . <i>Reumatologia</i> 2012; 50(2): 142-161.
<b>Smolewska W: Reumatologia</b>	Smolewska E. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. W: <i>Reumatologia, Wielka Interna</i> , red. Puszczewicz M. <i>Medical Tribune Polska</i> ; 89-96.
<b>Symmons 1996</b>	Symmons D.P, Jones M, Osborne J. et al. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. <i>J Rheumatol</i> 1996; 23: 1975-1980.
<b>Szczeklik 2012</b>	Szczeklik A., Gajewski P. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012.
<b>von Koskull 2001</b>	von Koskull S, Truckenbrodt H, Holle R, Hörmann A. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2001; 60: 940-945.
<b>Wallace 2011</b>	Wallace CA, Giannini EH, Huang B, i in. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. <i>Arthritis Care &amp; Research</i> . 2011; 63(7):929–936.
<b>Wolny-Niedzielska 2005;</b>	Wolny-Niedzielska A. Choroby układu ruchu u dzieci kierowanych do Poradni Reumatologicznej w Kielcach w latach 1999–2003. <i>Reumatologia</i> 2005; 43: 265-273.
<b>Zygmunt 2005</b>	Zygmunt A, Biernacka-Zielińska M, Brózek H. i in. Choroby reumatyczne w populacji dzieci i młodzieży z regionu łódzkiego. <i>Ped Pol</i> 2005; 80: 995-1001.
<b>Żuber 2006</b>	Żuber Z. i in. Wartość oznaczenia przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi w diagnostyce młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. <i>Reumatologia</i> 2006; 44(5): 255–259.
<b>Żuber 2011</b>	Żuber Z. i in. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – prezentacja polskiego rejestru elektronicznego. <i>Reumatologia</i> 2011; 49(1): 10–15.
Opis interwencji	
<b>ChPL RoActemra</b>	European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra. EMA 2014 (data ostatniej aktualizacji ChPL: 28.05.2014). <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human_med_001042.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000955/human_med_001042.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d124</a> (data dostępu: 23.06.2014)
Analiza kliniczna	
Badania pierwotne	
<b>Yokota 2008</b>	Yokota S, Imagawa T, Mori M, i in. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. <i>Lancet</i> . 2008; 371(9617):998–1006. Yokota S, Imagawa T, Mori M, i in. Long-term treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis with tocilizumab: results of an open-label extension study in Japan. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2013; 72(4):627–628.
<b>TENDER</b>	De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, i in. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. <i>The New England journal of medicine</i> . 2012; 367(25):2385–2395. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, i in. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: 2-year data from a phase III clinical trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2011; 63(12):4047.

<b>CHERISH</b>	De Benedetti F. RESEARCH REPORT NO. 1045083. Clinical Study Report – WA19977 - A 24-Week Randomized Double-Blind, Placebo Controlled Withdrawal Trial With a 16-Week Open-Label Lead-In Phase, and 64-Week Open-Label Follow-Up, to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Active Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. Hoffmann-La Roche.
	Hoffmann-La Roche. NCT00988221. A Study of Tocilizumab in Patients With Active Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis. <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00988221">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00988221</a> .
<b>Lovell 2008</b>	Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, i in. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. The New England journal of medicine. 2008; 359(8):810–820.
	Redden L. NCT00048542. Study of Human Anti-TNF Monoclonal Antibody Adalimumab in Children With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00048542">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00048542</a> .
	Ruperto N, Lovell D, Reiff A, i in. Long-term efficacy and safety of adalimumab in 4-12 year old patients with juvenile idiopathic arthritis. Pediatric Rheumatology Online Journal. 2011; 9(Suppl 1):O26.
<b>Lovell 2000</b>	Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, i in. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. The New England journal of medicine. 2000; 342(11):763–769.
	Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, i in. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticularcourse juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extendedtreatment trial. Arthritis and rheumatism. 2003; 48(1):218–226.
	Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, i in. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticularcourse juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 2006; 54(6):1987–1994.
	Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, i in. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis and rheumatism. 2008; 58(5):1496–1504.
<b>TREAT 2012</b>	Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, i in. The effects of early aggressive therapy in JIA: results of the TREAT study. Pediatric Rheumatology Online Journal. 2012; 10(Suppl 1):A56.
	Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, i in. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Arthritis and rheumatism. 2012; 64(6):2012–2021.
Przeglądy systematyczne	
<b>Decelle 2012</b>	Decelle K, Horton ER. Tocilizumab for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. The Annals of pharmacotherapy. 2012; 46(6):822–829.
<b>Gartlehner 2008</b>	Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, i in. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. Clinical rheumatology. 2008; 27(1):67–76.
<b>Kemper 2012</b>	Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR, i in. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. BMC pediatrics. 2012; 12:29.
<b>Otten 2012</b>	Otten MH, Anink J, Spronk S, i in. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. Annals of the rheumatic diseases. 2012.
<b>Sawyer 2013</b>	Sawyer L, Diamantopoulos A, Brunner H. Efficacy of biologic treatments in juvenile idiopathic arthritis with a polyarticular course: an indirect comparison. Ann Rheum Dis. 2013; 72 (suppl 3):740.
<b>Schoels 2013</b>	Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, i in. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. Annals of the rheumatic diseases. 2013; 72(4):583–589.
<b>Thaler 2012</b>	Thaler KJ, Gartlehner G, Kien C, i in. Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report. Portland (OR) 2012.
<b>Ungar 2013</b>	Ungar WJ, Costa V, Burnett HF, i in. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Seminars in arthritis and rheumatism. 2013; 42(6):597–618.
Dodatkowa analiza bezpieczeństwa – TOC	
<b>URPL 2010</b>	URPL. Ważna informacja dotycząca związku między stosowaniem produktu ROACTEMRA®(tocilizumab) i wystąpieniem reakcji anafilaktycznej. URPL, <a href="http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1317/original/DDL_Roactemra_Final_Nov_2010_2_.pdf?1291636403">http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1317/original/DDL_Roactemra_Final_Nov_2010_2_.pdf?1291636403</a> (2014.06.09).
<b>FDA 2012</b>	Commissioner O of the. FDA. Safety Information - Actemra (tocilizumab) injection for intravenous infusion. WebContent, <a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm327824.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm327824.htm</a> (2014.06.09).
<b>FDA 2013</b>	Commissioner O of the. FDA. Safety Information - Actemra (Tocilizumab) Injection. WebContent, <a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm352022.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm352022.htm</a> (2014.06.09).
<b>FDA 2013</b>	Commissioner O of the. FDA. Safety Information - April 2013. WebContent, <a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm348021.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm348021.htm</a> (2014.06.09)
<b>MHRA 2009</b>	MHRA. NEW DRUGS UNDER INTENSIVE SURVEILLANCE. MHRA, <a href="http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/websiteresources/con059919.pdf">http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/websiteresources/con059919.pdf</a> (2014.06.09).
<b>MHRA 2013</b>	MHRA. The Black Triangle List January 2013. MHRA, <a href="http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/websiteresources/con226940.pdf">http://www.mhra.gov.uk/home/groups/plp/documents/websiteresources/con226940.pdf</a> (2014.06.09).
<b>Analiza efektywności rzeczywistej</b>	
<b>Alexeeva 2013</b>	Alexeeva EI, Baranov AA, Denisova RV, i in. Retrospective Analysis of Efficacy and Safety of Tocilizumab Treatment in Patients with Severe Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis Followed for 12 Months. ISRN Immunology. 2013; 2013:1–8.

## „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08)”

<b>Bustabad 2013</b>	Bustabad S, Bethencourt J. J, Prieto Morales M. Tocilizumab in systemic and polyarticular juvenile idiopathic arthritis: results of a retrospective evaluation in real-life clinical practice. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013; 72(Suppl 3):1001.
<b>Horneff 2013</b>	Horneff G, Onken N, Hospach A. Experience with tocilizumab in 29 patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 72(suppl 3):737.
<b>Imagawa 2012</b>	Imagawa T, Yokota S, Mori M, i in. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. <i>Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association.</i> 2012; 22(1):109–115.
<b>Nikishina 2012</b>	Nikishina I, Kaleda M, Kostareva O. Predictable and unexpected effects of tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012; 71(Suppl 3):704.
<b>Pontikaki 2011</b>	Pontikaki I, Shahi E, Romano M. Tocilizumab in 12 young adults affected by juvenile idiopathic arthritis (jia) non responsive to other biologic agents: preliminary data. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011; 70(Suppl 3):403.
<b>Quartier Dit Maire 2009</b>	Quartier Dit Maire P, Souabni L, Pillet P. Efficacy and safety of tocilizumab in systemic onset juvenile idiopathic arthritis in french centers. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009; 68(Suppl 3):506.
<b>Analiza ekonomiczna</b>	
<b>Brodzky 2007</b>	Brodzky V. Etanercept-kezelés költséghatékonyági elemzése juvenilis idiopathiás arthritisben. <i>EGÉSZSÉGGAZDASÁGTAN FARMAKOÖKONÓMIA.</i> 2007; VI(6):28–35.
<b>Brunner 2004</b>	Brunner H, Graham B, Passo M, i in. Effects of Treatment on Costs & Health-related Quality of Life (HRQL) of Children with Polyarticular Course Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA).
<b>Carlos 2011</b>	Carlos C. ECONOMIC EVALUATION OF TOCILIZUMAB FOR THE TREATMENT OF SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN MEXICO. ISPOR 14th Annual European Congres.
<b>Cummins 2002</b>	Cummins C, Connock M, Fry-Smith A, i in. A systematic review of effectiveness and economic evaluation of new drug treatments for juvenile idiopathic arthritis: etanercept. <i>Health technology assessment (Winchester, England).</i> 2002; 6(17):1–43.
<b>Lechuga 2011</b>	Lechuga A, Roche C. ECONOMIC EVALUATION OF THE USE OF ANTI TNF'S AND TOCILIZUMAB FOR THE TREATMENT OF SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (SJIA) IN MEXICO. ISPOR 17 <sup>th</sup> Annual International Meeting.
<b>Raport przedłożony w NICE 2011</b>	Jobanputra P, Barton P, Bryan S, i in. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health technology assessment (Winchester, England).</i> 2002; 6(21):1–110.
<b>Raport przedłożony w CDEC 2013</b>	CDEC Final Recommendation - Adalimumab. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <a href="http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Humira-JIA_July-22-13_e.pdf">http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Humira-JIA_July-22-13_e.pdf</a> (12.06.2014).
<b>Simpson 2012</b>	Simpson K, Hubert MM, Cifaldi M, i in. Long-Term Cost-Effectiveness of Adalimumab Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: From a Canadian Perspective. <i>The Journal of Rheumatology.</i> 2012; 39(8):1712.
<b>Ungar 2011</b>	Ungar WJ, Costa V, Hancock-Howard R, i in. Cost-effectiveness of biologics in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis patients unresponsive to disease-modifying antirheumatic drugs. <i>Arthritis Care &amp; Research.</i> 2011; 63(1):111–119.
<b>Vicente 2013</b>	Vicente C, Sabapathy S, Formica L, i in. COST-UTILITY ANALYSIS OF TOCILIZUMAB IN THE TREATMENT OF ACTIVE SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS. <i>Value In Health.</i> 2013; 16:A225.
<b>Rekomendacje kliniczne</b>	
<b>ACR 2013</b>	Ringold S., Weiss P.F., Beukelman T. et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> 2013; Vol. 65, No. 10, 2499-2512 DOI 10.1002/art.38092.
<b>AHRQ 2012</b>	McMahan R, Balfe L.M, Greene L. Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. <i>JMCP Supp.</i> 2012 Vol. 18, No. 1-b.
<b>PTR / Rutkowska-Sak 2012</b>	Rutkowska-Sak L, Gietka P, Wierzbowska M, Gazda A, Kołodziejczyk B, Kwiatkowska M, Szczygielska I, Hernik E. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów W: <i>Reumatologia wieku rozwojowego.</i> <i>Reumatologia</i> 2012; 50(2): 142-161.
<b>PTR/ Rutkowska-Sak 2009</b>	Rutkowska-Sak L, i in. Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. <i>Reumatologia</i> 2009; 47(3):111–115.
<b>Żuber 2013</b>	Żuber Z, Rutkowska-Sak L, Smolewska E, Korobowicz-Markiewicz A, Kobusińska K, Dobrzyniecka B, Klimecka I, Tlustochowicz W. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów o początku uogólnionym. Stanowisko Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii. <i>Reumatologia</i> 2013; 51(5): 328-331.
<b>GKJR 2012</b>	Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, i in. Wytyczne GKJR. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. <i>Clinical immunology (Orlando, Fla.).</i> 2012; 142(2):176–193.
<b>SPR 2012</b>	Santos MJ, Canhão H, Conde M, i in. Wytyczne SPR. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis--December 2011 update. <i>Acta reumatológica portuguesa.</i> 2012; 37(1):48–68.
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>	
<b>SMC 2012</b>	Rekomendacja NHS Scotland. Tocilizumab. NHS Scotland <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tocilizumab_RoActemra_FINAL_Jan_2012_for_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tocilizumab_RoActemra_FINAL_Jan_2012_for_website.pdf</a> (10.06.2014)

