

Tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

Analiza problemu decyzyjnego



Spis treści

Skróty i akronimy	8
1 Cel analizy	9
2 Populacja	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.2 Klasyfikacja	10
2.3 Patogeneza i etiologia	10
2.4 Epidemiologia	11
2.5 Obraz kliniczny	12
2.6 Objawy	13
2.7 Rozpoznanie i diagnostyka	13
2.8 Leczenie	15
2.9 Rekomendacje i zalecenia dotyczące leczenia RZS	16
2.9.1 Polskie wytyczne dotyczące leczenia RZS	16
2.9.2 Wytyczne American College of Rheumatology (ACR) 2012	18
2.9.3 Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE UK) ...	20
2.9.4 Wytyczne EULAR 2010	21
2.9.5 Wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2011)	22
2.10 Rekomendacje agencji HTA dotyczące tocilizumabu	23
3 Interwencja – Tocilizumab (RoActemra®)	26
3.1 Dane produktu	26
3.2 Mechanizm działania	26
3.3 Zarejestrowane wskazania	27
3.4 Dawkowanie i sposób podawania	27
3.5 Przeciwwskazania	27
3.6 Działania niepożądane	28
4 Komparatory	29
4.1 Wybór komparatorów	29
■ [REDACTED]	31
■ [REDACTED]	31

■ [redacted]	32
■ [redacted]	32
■ [redacted]	32
■ [redacted]	33
■ [redacted]	33
■ [redacted]	33
■ [redacted]	33
■ [redacted]	33
■ [redacted]	34
■ [redacted]	34
■ [redacted]	35
■ [redacted]	35
■ [redacted]	35
■ [redacted]	36
■ [redacted]	36
■ [redacted]	36
■ [redacted]	36
■ [redacted]	37
■ [redacted]	37
■ [redacted]	37
■ [redacted]	37
■ [redacted]	38
■ [redacted]	38
■ [redacted]	39
■ [redacted]	39
■ [redacted]	39
■ [redacted]	40
5 Oceniane punkty końcowe	41
6 Dotychczasowa ocena AOTM i finansowanie	44
7 Wyniki wstępnej analizy dostępności badań dot. skuteczności klinicznej	45
8 Problem decyzyjny wg PICO i strategia analityczna raportu	46
Spis tabel	48

Piśmiennictwo 49

Skróty i akronimy

ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. <i>American College of Rheumatology</i>)
ANC	bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. <i>absolute neutrophil count</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	Białko C-reaktywne (ang. <i>C Reactive Protein</i>)
DAS	wskaźnik aktywności choroby (ang. <i>Disease Activity Score</i>)
LMPCH	przeciwrheumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EULAR	Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi (ang. <i>The European League Against Rheumatism</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IL-6	Interleukina-6
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
LMPCH	przeciwrheumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MTX	metotreksat
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OB	odczyn Biernackiego
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
TNF- α	czynnik martwicy nowotworu typu α (ang. <i>Tumor Necrosis Factor α</i>)
USG	ultrasonografia

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest przedstawienie problemu decyzyjnego dotyczącego stosowania tocilizumabu (RoActemra®) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) z uwzględnieniem specyfiki choroby, uwarunkowań leczenia RZS w Polsce oraz dostępności dowodów naukowych i co za tym idzie przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dla tego leku.

W analizie problemu decyzyjnego zostanie zaproponowany w szczególności opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

2 Populacja

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, łac. *arthritis rheumatoidea*) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych oraz powikłań układowych, które prowadzą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci [42].

2.2 Klasyfikacja

Przebieg kliniczny stanowi podstawę do wyodrębnienia następujących typów choroby:

- typ samoograniczający – cechuje go łagodny przebieg, rzadkie występowanie czynnika reumatoidalnego, dobra odpowiedź na leki modyfikujące, częściej niż w innych typach występuje pełna remisja choroby;
- typ z niewielką progresją choroby – słabsza odpowiedź na leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby, stały powolny postęp zmian stawowych;
- typ z szybką progresją choroby – wysokie miano czynnika reumatoidalnego u większości chorych od początku choroby, ograniczona odpowiedź na tradycyjne leki modyfikujące, stała szybka progresja zmian i postępująca destrukcja stawów, szybki rozwój niepełnosprawności i inwalidztwa [51].

2.3 Patogeneza i etiologia

Etiologia reumatoidalnego zapalenia stawów nie jest do końca znana [42], ale w ostatnich latach wiedza na temat przyczyn oraz zaburzeń immunologicznych w jej przebiegu poszerza się, co skutkuje nowymi możliwościami terapeutycznymi [43]. Przy obecnym stanie wiedzy wydaje się, że istnieje więcej niż jedna przyczyna tej choroby, a jej rozwój stanowi wypadkową współdziałania kilku różnych czynników wywołujących RZS. Podejście takie zgodne jest z różnicami obserwowanymi w przebiegu i nasileniu choroby, jak również w podatności na stosowaną terapię.

Reumatoidalnemu zapaleniu stawów towarzyszy zaburzenie nabytej odpowiedzi immunologicznej, przejawiające się m.in. autoreaktywnością limfocytów, akumulacją komórek pamięci oraz nadczynnością limfocytów B. W prawidłowych warunkach odpowiedź nabyta rozwija się w szpiku oraz obwodowych narządach limfatycznych, a w przypadku RZS również w tzw. ektopowej tkance limfatycznej. Odpowiedź nabyta inicjowana jest przez czynniki środowiskowe i determinowana genetycznie [27].

Panuje pogląd, że inicjacja oraz podtrzymanie choroby ma związek z odpowiedzią komórek pamięci (limfocytów T CD45RO+) na nieznaną antygen lub antygeny u osób wykazujących predyspozycje genetyczne. Antygen ten może być endo- lub egzogeny.

Pobudzone limfocyty T powodują uwalnianie cytokin (IL-2, IFN- γ), które aktywują monocyty oraz makrofagi, te zaś uwalniają następnie inne cytokiny (IL-1, TNF- α) i czynniki wzrostu. W efekcie następuje pobudzenie fibroblastów oraz komórek śródbłonna, co prowadzi do tworzenia nowych naczyń i pobudzenia osteoklastów. Prozapalne cytokiny zwiększają biosyntezę oraz aktywność cyklooksygenazy 2 (COX-2). Powodują również wytwarzanie tlenku azotu (w komórkach linii osteoblastycznej i osteoklastycznej), który w znacznych ilościach produkowany jest w błonie maziowej. Ma on również wpływ na odpowiedź osteoblastów i osteoklastów na działanie cytokin [42].

Cytokiny to białka o niskiej masie cząsteczkowej, wydzielane przez różne komórki. Odpowiadają za modelowanie różnych zjawisk biologicznych, w tym regulację wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej. Mają również pośredni lub bezpośredni wpływ na procesy destrukcyjne charakterystyczne dla RZS [25]. Wśród cytokin prozapalnych kluczowymi są TNF- α oraz IL-1 β o synergistycznym działaniu, których stężenie jest znacząco wyższe w zmienionym zapalnie płynie stawowym oraz w tkankach [42].

Czynnik martwicy nowotworu typu α (TNF- α , ang. *Tumor Necrosis Factor α*) jest plejotropową cytokiną prozapalną, będącą jednym z 22 białek należących do nadrodziny TNF, odpowiadającym za regulację różnicowania oraz wzrost komórek [26]. Czynnikiem ten powoduje m.in. zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych śródbłonna naczyniowego, w efekcie zwiększa się przenikanie limfocytów, makrofagów oraz neutrofilów do jamy stawowej. TNF- α stymuluje także wydzielanie metaloproteinaz odpowiedzialnych za niszczenie chrząstki i kości, jak również pobudza wytwarzanie i wydzielanie IL-1 β oraz IL-6 (następstwem jest reakcja ostrej fazy) [42].

Interleukina 6 należy do rodziny białek nazywanej cytokinami typu interleukiny-6 wydzielonej na podstawie struktury trzeciorzędowej białka i zdolności wiązania do wspólnej podjednostki receptora. Cytokiny rodziny IL-6 uczestniczą w aktywacji reakcji ostrej fazy oraz regulacji odpowiedzi immunologicznej. W zależności od typu komórki docelowej oraz stanu jej aktywacji mogą powodować aktywację genów odpowiedzialnych np. za proliferację czy apoptozę komórek. Interleukina-6 wydzielana jest głównie przez monocyty oraz makrofagi, a w mniejszych ilościach również przez m.in. fibroblasty i limfocyty T oraz B. Białko to produkowane jest podczas infekcji, stanu zapalnego bądź uszkodzenia tkanek, a jednym z głównych czynników indukujących jego wytwarzanie jest TNF. Poprzez sprzężenie zwrotne IL-6 hamuje wytwarzanie TNF- α [47]. IL-6 pełni kluczową rolę w patogenezie RZS [25].

2.4 Epidemiologia

Reumatoidalne zapalenie stawów jest jedną z najczęściej występujących chorób układowych. Szacuje się, że w populacji mieszkańców Europy i Stanów Zjednoczonych na

RZS choruje 0,5-2% społeczeństwa powyżej 15. roku życia, a zapadalność waha się od 31 do 50 osób na 100 000 [39].

Szacuje się, że w Polsce na reumatoidalne zapalenie stawów choruje około 0,3-1,5% populacji ogólnej [42], a co roku odnotowuje się 8-16 tysięcy nowych przypadków [23]. Według danych z programu terapeutycznego („Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”), RZS dotyczy 0,8-2% populacji ogólnej, a roczna zachorowalność wynosi 60-80 przypadków na 100 000 mieszkańców [51]. Częstość występowania RZS w Europie, w populacji dorosłych, wynosi 0,8%.

Choroba ta trzy razy częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn, a szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia [42, 51]. Coraz częściej reumatoidalne zapalenie stawów dotyczy osób młodych, w przypadku których proces zapalany jest bardziej aktywny i wcześniej prowadzi do inwalidztwa. U osób powyżej 60. roku życia postęp choroby jest bardziej gwałtowny i powoduje szybszą utratę sprawności fizycznej, a ponad połowa chorych w wieku powyżej 65 lat w pierwszej dekadzie choroby jest niezdolna do wykonywania czynności zawodowych [23].

Według AOTM choroba ta dotyczy 136 tys. Polaków, co stanowi 0,5% populacji. U 70% pacjentów stosowanie tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby (metotrexat, cyklosporyna, leflunomid, sulfasalazyna) w monoterapii lub skojarzeniu, pozwala na uzyskanie zadowalającej poprawy – co najmniej niskiej aktywności choroby. Mniej więcej 30% wymaga dodania do nich bądź ich zastąpienia (w przypadku działań niepożądanych) tzw. leków biologicznych, por. rozdz. 2.8 [5].

Na podstawie powyższych danych możliwe jest oszacowanie liczby nowych zachorowań na RZS na poziomie od 8 tys. do około 30,5 tys. osób w ciągu roku. Przy czym 30% tych chorych (2,3 tys. – 9,15 tys.) kwalifikowanych jest do leczenia lekami biologicznymi. Nie odnaleziono wiarygodnych dotyczących rozpowszechnienia. Jednocześnie nie wpływa to na metodykę raportu HTA, z uwagi na możliwość oparcia szacunków dotyczących populacji docelowej na podstawie obecnego programu.

2.5 Obraz kliniczny

Przebieg RZS ma charakter przewlekły i postępujący, chociaż bywają okresy remisji i zaostrzeń [17]. Przebieg choroby uwarunkowany jest wzajemnym oddziaływaniem na organizm elementów inicjujących proces choroby oraz mechanizmów odpowiedzialnych za jego rozwój. Komórki stale występujące w organizmie (fibroblasty, makrofagi i komórki dendrytyczne) poddawane są działaniom komórek infiltrujących błonę maziową stawu, limfocytów T i B, monocytów i mastocytów. Interakcja między różnymi komórkami a tkanką błony maziowej wyzwała działanie cząsteczek adhezyjnych, które uczestniczą w dalszych oddziaływaniach międzykomórkowych oraz w prezentacji antygeny, sekrecji cytokin i enzymów odpowiedzialnych za degradację macierzy [51].

U około 55-65% chorych reumatoidalne zapalenie stawów rozwija się w ciągu kilku tygodni, a u 10-15% obserwuje się ostry początek choroby z objawami występującymi w ciągu kilku dni. U osób tych zajęcie stawów może nie być symetryczne. Charakterystyczną cechą nietypowego początku choroby jest zapalenie jednego stawu lub czasami krótkotrwałe napadowe zapalenie stawów (często wędrujące). W pozostałych przypadkach (15-20%) choroba rozwija się w ciągu kilkunastu dni, zaś objawy ogólnoustrojowe są dosyć wyraźne [42].

2.6 Objawy

Do **charakterystycznych objawów** należy ból oraz obrzęk symetrycznych stawów rąk i stóp, rzadziej dużych stawów (np. kolanowego, barkowego), jak również poranna sztywność (zwykle trwająca powyżej 1 godziny), spowodowana gromadzeniem się płynu obrzękowego w zmienionych zapalnie tkankach w czasie snu. Wśród **objawów ogólnoustrojowych** wyróżnić można stan podgorączkowy, ból mięśni, brak łaknienia, anemii, niewielką utratę masy ciała oraz uczucie zmęczenia (zwykle niewspółmierne do dolegliwości bólowych). RZS odznacza się również **zmianami w układzie ruchu**, których głównym objawem jest zapalenie stawów (najczęściej symetryczne). We wczesnym okresie choroby następuje zajęcie stawów mniejszych (nadgarstkowe, palców, kolanowe i stóp). Stwierdza się również bolesność stawu podczas ucisku oraz obrzęk stawu i tkanek okołostawowych, jak również wysięk i niewielki wzrost ucieplenia (bez zaczerwienienia skóry). Do zajęcia dużych stawów (np. barkowego) dochodzi w późniejszym okresie choroby. **Zmiany pozastawowe** (często wielonarządowe) występują przede wszystkim w postaci serologicznie ujemnej choroby o ciężkim i długotrwałym przebiegu [42].

2.7 Rozpoznanie i diagnostyka

Rozpoznanie

Obecnie, reumatoidalne zapalenie stawów rozpoznaje się w oparciu o kryteria Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ang. *American College of Rheumatology*, ACR) oraz Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (ang. *European League Against Rheumatism*, EULAR) z 2010 r. [8]. Kryteria te opracowane zostały w celu identyfikacji chorych na RZS we wczesnej fazie choroby, jak również wyłonienia chorych z przewlekłą, nadżerkową postacią choroby i złą prognozą.

Przedstawione poniżej (Tabela 1) kryteria dotyczą populacji chorych z pewnym zapaleniem błony maziowej (obrzęk) w co najmniej jednym stawie, które nie może być lepiej uzasadnione przez inną chorobę.

Pacjentów klasyfikuje się poprzez dodanie wyników z punktów od A do D. Uzyskanie $\geq 6/10$ pkt. stanowi warunek zaklasyfikowania chorego jako posiadającego pewne rozpoznanie RZS. W ocenie stawów uwzględnić należy jedynie najwyższy wynik.

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne stosowane w rozpoznaniu RZS (ACR, 2010) [8, 19].

A. Zajęcie stawów	
<ul style="list-style-type: none"> • 1 duży staw* • 2-10 dużych stawów • 1-3 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów)** • 4-10 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów) • > 10 stawów (zajęty co najmniej jeden mały staw)*** 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 • 2 • 3 • 5
Testy serologiczne (wynik co najmniej 1 jest konieczny do klasyfikacji)	
<ul style="list-style-type: none"> • ujemne RF i ACPA, • dodatnie w niskim mianie RF lub ACPA, • dodatni w wysokim mianie RF lub ACPA. 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 2 • 3
Wskaźniki ostrej fazy (wynik co najmniej 1 jest konieczny do klasyfikacji)	
<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowe wartości CRP i OB, • nieprawidłowe wartości CRP i OB. 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1
Czas trwania objawów	
<ul style="list-style-type: none"> • < 6 tygodni, • > 6 tygodni. 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1
<p>RF – odczynnik reumatoidalny (ang. <i>rheumatoid factor</i>); ACPA – przeciwciała przeciw cytrulinowanemu peptydowi; CRP – białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>); OB – odczyn Biernackiego; Ad. A: Zajęcie stawu oznacza obrzęk lub tkliwość w trakcie badania, ocena kliniczna może być potwierdzona wykazaniem zapalenia błony maziowej za pomocą badań obrazowych (np. USG, MRI); * - duże stawy: barkowe, łokciowe, biodrowe, kolanowe, skokowe; ** - małe stawy: śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, międzypaliczkowy staw kciuka, nadgarstkowy; *** - w tej kategorii co najmniej jeden staw musi być stawem małym; pozostałe stawy mogą być dowolną kombinacją dużych i dodatkowych małych stawów, jak również innych stawów nie wymienionych powyżej; Ad. B: Miana autoprzeciwciał: „niskie miano” – wartości przekraczające górną granicę normy najwyżej trzykrotnie, „wysokie miano” – wartości przekraczające górną granicę normy ponad trzykrotnie. Jeśli dostępny jest tylko test jakościowy i jest dodatni, może być interpretowany tylko jako „niskie miano”; Ad. D: Czas trwania objawów oceniany jest na podstawie wywiadu z chorym i dotyczy wyłącznie stawów zajętych w czasie badania. Kryteria ukierunkowane są na chorych ze świeżymi objawami. Chorzy z postacią nadzerkową typową dla RZS i uprzednio spełniający obecne kryteria powinni być klasyfikowani jako mający RZS. Chorzy z wieloletnią chorobą, również obecnie nieaktywną (leczoną lub nie), którzy na podstawie dostępnej dokumentacji spełniają te kryteria, powinni być klasyfikowani jako mający RZS. Chorzy, którzy aktualnie kryteriów nie spełniają, powinni być ponownie oceniani w przyszłości i po spełnieniu kryteriów mogą mieć rozpoznane RZS</p>	

Kryteria ACR/EULAR 2010 dotyczą wyłącznie chorych z pewnym zapaleniem błony maziowej (obrzękiem) w co najmniej jednym stawie (przy czym nie może ono być lepiej uzasadnione przez inną chorobę). Jeżeli suma uzyskanych przez pacjenta punktów wynosi co najmniej 6, wówczas rozpoznaje się pewne RZS. Spełnienie tej punktacji (≥ 6) dotyczy pewnego punktu czasowego. Pacjenci z mniejszą liczbą punktów nie mogą być kwalifikowani jako chorzy z RZS, przy czym w późniejszym terminie mogą spełniać kryteria dla pewnego RZS.

Oprócz zajęcia jednego małego stawu mogą być również zajęte inne małe stawy, duże stawy bądź stawy nie wymienione jako małe lub duże, np. barkowo-obojęczykowy, most-

kowo-objętych, skroniowo-żuchwowy. Do grupy pewnego RZS mogą być kwalifikowani pacjenci z obecnością nadżerek stawowych, z długotrwałą chorobą (niezależnie od stopnia aktywności RZS) oraz chorzy uprzednio leczeni LMPCh (których stan nie uległ poprawie, i którzy nie spełniają kryteriów ACR/EULAR 2010).

Niektórzy pacjenci, z zaawansowaną chorobą i z rozpoznaniem pewnego RZS, mogą nie spełniać kryteriów w związku z terapią i wejściem w remisję. Negatywne wyniki testów serologicznych (RF lub ACPA) nie wykluczają rozpoznania RZS.

Diagnostyka

Badania wskazane do ustalenia rozpoznania obejmują wywiad i badanie ogólnolekarskie, badanie układu ruchu (z uwzględnieniem liczby oraz rodzaju zajętych stawów), badania serologiczne (RF w klasie IgM, ACPA), wskaźnik ostrej fazy (OB i CRP), morfologia krwi z rozmazem oraz rentgenogram zajętego/zajętych stawów [19].

2.8 Leczenie

Celem leczenia RZS jest uzyskanie remisji lub małej aktywności choroby (w przypadku, gdy nie można uzyskać remisji), szczególnie u chorych z długotrwałym RZS. Cel terapeutyczny osiągnięty powinien zostać w ciągu 3 (najpóźniej 6) miesięcy.

Za remisję uznaje się stan, w którym spełnione są wszystkie następujące warunki:

- liczba obrzękniętych stawów ≤ 1 (badaniem objęte są również stawy kolanowe i stóp),
- liczba bolesnych stawów ≤ 1 (jw.),
- stężenie CRP ≤ 1 mg/dl i ocena choroby przez pacjenta ≤ 1 (na skali od 0 do 10).

Możliwe jest również zastosowanie skali SDAI, w której wartość powinna być co najwyżej równa 3,3. Wynik stanowi suma z:

- liczby obrzękniętych stawów liczonych z 28,
- liczby bolesnych stawów z 28,
- oceny choroby przez pacjenta na skali od 0 do 10,
- oceny choroby przez lekarza na skali od 0 do 15,
- stężenia CRP w mg/dl.

Remisja może zostać zdefiniowana także w skali DAS/DAS28 jako wynik odpowiednio poniżej 1,6 oraz 2,6. Wartość DAS $\leq 2,4$ oraz DAS28 $\leq 3,2$ określa niską aktywność choroby [19].

Wśród metod leczenia RZS wyróżnić można edukację pacjenta, leczenie farmakologiczne, rehabilitację oraz leczenie ortopedyczne (ortezy i operacje ortopedyczne) [42]. Podstawowe znaczenie w terapii RZS ma jednak farmakoterapia.

Zgodnie z obowiązującą praktyką kliniczną (m.in. według AOTM [3]) podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów są leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCH), które podzielić można na:

- klasyczne (syntetyczne) leki modyfikujące (cLMPCH / sLMPCH) np. metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, leki przeciwmalaryczne i sole złota,
- biologiczne leki modyfikujące (bLMPCH), do których należą inhibitory TNF- α : etanercept, adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab i inne – rytuksymab, tocilizumab, abatacept, anakinra; leczenie tymi lekami powinno być rozpoczęte po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii klasycznymi LMPCH.

W trakcie leczenia, pomocniczo stosowane są leki przeciwzapalne z grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz glikokortykosteroidy (krótko, w najmniejszych skutecznych dawkach i w połączeniu z LMPCH) [3].

W chwili obecnej w Polsce w ramach programu zdrowotnego LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM, obejmującego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów, dostępne są następujące leki: infliksymab, etanercept, adalimumab, rytuksymab oraz metotreksat podskórny [49].

2.9 Rekomendacje i zalecenia dotyczące leczenia RZS

2.9.1 Polskie wytyczne dotyczące leczenia RZS

Leki biologiczne – adalimumab, etanercept, rytuksymab oraz infliksymab – obecnie finansowane są w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje obecnie uwzględnienie w świadczeniu gwarantowanym także tocilizumabu, jakkolwiek technologia ta nie została dotychczas objęta finansowaniem.

Wszystkie wymienione powyżej leki wymagają jednoczesnego podawania metotreksatu, a w przypadku jego nietolerancji adalimumab, etanercept i tocilizumab mogą być stosowane w monoterapii. Założenia programu wskazują na stosowanie w pierwszej linii leczenia inhibitora TNF- α posiadającego status terapii inicjującej, zaś w drugiej linii leczenia wskazują na podawanie inhibitora TNF- α lub rytuksymabu lub tocilizumabu (warunkiem jest spełnienie kryteriów kosztowych). Jako terapię trzeciej linii program wskazuje stosowanie rytuksymabu [3].

Zgodnie z zaleceniami diagnostyczno-terapeutycznymi w reumatoidalnym zapaleniu stawów z 2012 roku [19], wyróżnić można trzy fazy leczenia.

I faza – postępowanie po ustaleniu rozpoznania

Niezwłocznie po rozpoznaniu RZS należy rozpocząć leczenie syntetycznymi LMPCh, które pozwalają uzyskać stan bardzo małej aktywności choroby lub remisję u istotnego od-

setka pacjentów. Leczenie powinno być ukierunkowane na uzyskanie remisji u każdego pacjenta (alternatywę może stanowić niska aktywność choroby, szczególnie u pacjentów z długotrwałym RZS). Zaleca się intensyfikowanie lub zmiana leczenia na podstawie ścisłej kontroli aktywności choroby (podczas częstych wizyt kontrolnych).

Lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z aktywnym RZS powinien być metotreksat w dawce 20-30 mg (dawka uzależniona jest od skuteczności oraz tolerancji tego leku). Lek ten uważany jest za lek podstawowy w reumatoidalnym zapaleniu stawów ze względu na jego skuteczność w monoterapii oraz zdolność do zwiększania skuteczności biologicznych LMPCh stosowanych w terapii skojarzonej. Zaletą tego leku jest także korzystny profil bezpieczeństwa w długim okresie.

W przypadku wystąpienia przeciwwskazań, nieskuteczności lub nietolerancji na metotreksat, zalecane jest rozważenie leflunomidu, sulfosalazyny lub soli złota w postaci wstrzyknięć domięśniowych jako leku pierwszego wyboru. Również leki przeciwmalaryczne mogą odznaczać się pewną wartością u pacjentów z bardzo niskim nasileniem choroby, lub u których występują przeciwwskazania do stosowania innych LMPCh.

Chorzy uprzednio nieleczeni LMPCh (niezależnie od stosowania glikokortykosteroidów, GKS) mogą preferować monoterapię syntetycznymi LMPCh, a nie terapię skojarzoną. Dodatek małej bądź średniej dawki GKS do monoterapii (lub terapii skojarzonej) syntetycznymi LMPCh przynosi korzystne efekty modyfikujące chorobę. Zaobserwowano skuteczność dodania GKS w dawkach poniżej 10 mg/dobę do LMPCh. Jako alternatywę można rozważyć stosowanie GKS w większych dawkach, przy czym pod uwagę należy wziąć liczne działania niepożądane tych leków.

W przypadku skuteczności powyższego leczenia zalecane jest jego kontynuowanie, zaś przy nieskuteczności rekomendowane jest przejście do II fazy leczenia.

II faza (niepowodzenie leczenia fazy I) – leczenie pierwszym lekiem biologicznym

Jeżeli po zastosowaniu pierwszego LMPCh cel leczenia nie został osiągnięty, u pacjenta występują zaś czynniki złej prognozy (wysokie miana auto przeciwciał RF lub ACPA, duża aktywność choroby, wczesne nadżerki stawowe), zalecane jest rozważenie dodania biologicznego LMPCh. Jeżeli wymienione czynniki nie występują zaleca się zmianę dotychczas stosowanego syntetycznego LMPCh na inny lek z tej grupy. Możliwe jest zastosowanie terapii skojarzonej z wykorzystaniem dwóch lub więcej syntetycznych LMPCh.

W przypadku chorych, u których odpowiedź na leczenie metotreksatem lub innymi syntetycznymi LMPCh (w połączeniu z GKS lub bez) jest nieskuteczna, zalecane jest rozpoczęcie leczenia biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. W celu zwiększenia skuteczności, inhibitor TNF powinien być stosowany w połączeniu z MTX lub innym LMPCh (jeśli MTX jest przeciwwskazany). Adalimumab, etanercept oraz tocilizumab mogą być wyjątkowo stosowane w monoterapii.

III faza (niepowodzenie leczenia fazy II) – niepowodzenie leczenia pierwszym lekiem biologicznym

U chorych, którzy nie zareagowali na leczenie pierwszym inhibitorem TNF, zalecane jest podanie innego inhibitora TNF lub jednego z następujących leków: abataceptu, rytuksymabu, tocilizumabu.

W przypadku ciężkiego, opornego na leczenie RZS lub przeciwwskazań do stosowania biologicznych albo syntetycznych LMPCh można rozważyć zastosowanie azatiopryny lub cyklosporyny A (wyjątkowo cyklofosfamidu) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z niektórymi ww. lekami (przy czym należy pamiętać o ich toksyczności).

Intensywne leczenie farmakologiczne powinno zostać rozważone u każdego chorego, a zwłaszcza u chorych z niekorzystnymi rokowaniami. Przy wyborze terapii, oprócz aktywności choroby, pod uwagę należy wziąć także progresję zmian strukturalnych, choroby towarzyszące oraz bezpieczeństwo leczenia [19].

2.9.2 Wytyczne American College of Rheumatology (ACR) 2012

Zalecenia *American College of Rheumatology* z 2012 roku [40] stanowią aktualizację zaleceń z roku 2008 [36]). Poniżej przedstawione zostały główne elementy wytycznych dotyczące leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów.

Wskazania do rozpoczęcia, wznowienia, dodania lub zmiany leków cLMPCH lub leków biologicznych

Celem leczenia u wszystkich pacjentów z ustabilizowanym, wczesnym RZS jest uzyskanie niskiej aktywności choroby lub jej remisji. Cel ten uzyskany może zostać poprzez leczenie lekami z grupy cLMPCH (metotreksat, hydroksychlorochina, leflunomid, , minocyklina lub sulfasalazyna) lub lekami biologicznymi (inhibitory-TNF: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab oraz lekami o innym działaniu, niż inhibitory TNF : abatacept, rytuksymab, tocilizumab).

U pacjentów z wczesnym RZS (czas trwania < 6 mies.) i niską aktywnością choroby lub średnią do wysokiej aktywnością choroby i brakiem niekorzystnych czynników prognostycznych zalecane jest stosowanie leków cLMPCH w monoterapii. U chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi oraz umiarkowaną do wysokiej aktywnością choroby rekomendowane jest stosowanie terapii skojarzonej z wykorzystaniem leków z grupy cLMPCH (z uwzględnieniem terapii podwójnej i potrójnej). W przypadku pacjentów z wysoką aktywnością choroby i niskimi rokowaniami, ACR rekomenduje także stosowanie biologicznych leków i-TNF w monoterapii lub w połączeniu z metotreksatem. Wyjątkiem jest infliksymab, który rekomendowany jest w połączeniu z MTX i jako jedyny nie jest zalecany w monoterapii.

Poniższe zalecenia ACR dotyczą chorych z ustabilizowaną chorobą (o czasie trwania ≥ 6 mies. lub spełniający kryteria ACR z 1987 roku). W przypadku, gdy informacją dot. rokowań nie jest podane, rekomendacja dotyczy wszystkich pacjentów (tzn. bez względu na prognozowane rokowania).

Rozpoczynanie i zmiana leczenia cLMPCH

Jeżeli po 3 miesiącach od rozpoczęcia monoterapii z wykorzystaniem leków z grupy cLMPCH (u pacjentów bez niekorzystnych czynników rokowniczych) aktywność choroby zmienia się z niskiej na umiarkowaną /wysoką rekomendowane jest dodanie metotreksatu, hydroksochlorochiny lub leflunomid. W przypadku, gdy po 3 miesiącach leczenia metotreksatem w monoterapii lub w połączeniu z innym lekiem z grupy cLMPCH, pacjenci nadal mają umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby, zalecane jest dodanie bądź zmiana na inny lek z grupy cLMPCH (z wyłączeniem MTX).

Zmiana leków cLMPCH na leki biologiczne

U pacjentów z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby, po 3 miesiącach monoterapii MTX lub terapii skojarzonej cLMPCH, jako alternatywę dla rekomendacji przedstawionych powyżej, ACR zaleca dodanie lub zmianę na biologiczne leki i-TNF, abatacept lub rytuksymab. Jeśli po 3 miesiącach intensywnej terapii skojarzonej cLMPCH lub po zastosowaniu drugiego leku z tej grupy, pacjent nadal ma umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby, rekomendowane jest dodanie lub przejście na leczenie lekami z grupy i-TNF.

Zmiana pomiędzy lekami biologicznymi ze względu na brak lub utratę korzyści z leczenia

Jeżeli po 3 miesiącach biologicznego leczenia lekami z grupy i-TNF, aktywność choroby nadal jest umiarkowana lub wysoka (i związane jest to z brakiem lub utratą korzyści), ACR zaleca zmianę leku na inny biologiczny lek z grupy i-TNF lub lek o innym mechanizmie działania niż TNF.

Jeśli po 6 miesiącach terapii lekami i-TNF lub lekami o innym mechanizmie działania niż TNF pacjenci nadal mają umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby i jest to związane z brakiem lub utratą korzyści z leczenia, ACR rekomenduje zmianę leku na inny lek biologiczny – o innym mechanizmie działania niż TNF lub i-TNF. Dłuższy okres (pół roku zamiast 3 miesięcy) przyjęto ze względu na przewidywanie, że w celu uzyskania skuteczności biologicznych leków o innym mechanizmie działania niż TNF może być potrzebny dłuższy czas.

Zmiana pomiędzy lekami biologicznymi ze względu na szkodliwe działanie/działania niepożądane

U pacjentów, u których po niepowodzeniu leczeniem biologicznymi lekami i-TNF aktywność choroby jest wysoka (w związku z ciężkimi działaniami niepożądanymi), zalecana jest zmiana na lek o innym mechanizmie działania niż TNF. Jeżeli pacjent ma umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby po niepowodzeniu leczeniem lekami i-TNF ze względu na nieciężkie działania niepożądane, rekomendowana jest zmiana leku na inny lek i-TNF lub lek o innym mechanizmie działania niż TNF.

U pacjentów z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby, po niepowodzeniu leczenia biologicznymi lekami lek o innym mechanizmie działania niż TNF (w związku z dzia-

łaniami niepożądanymi), ACR zaleca zmianę na inny biologiczny lek o innym mechanizmie działania niż TNF lub i-TNF [40].

2.9.3 Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE UK)

Zgodnie z wytycznymi *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE UK) dla adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w reumatoidalnym zapaleniu stawów inhibitory TNF zalecane są w leczeniu dorosłych spełniających dwa kryteria:

- aktywne RZS (DAS28 > 5,1), potwierdzone co najmniej dwukrotnie w odstępie 1 miesiąca,
- leczonych z wykorzystaniem dwóch leków z grupy LMPCh, w tym metotreksatu, o ile nie było przeciwwskazań,

Inhibitory TNF powinny być stosowane w skojarzeniu z metotreksatem, a w przypadku, gdy pacjent nie toleruje metotreksatu lub leczenie metotreksatem jest uznawane za nieodpowiednie, adalimumab i etanercept mogą być stosowane w monoterapii. Leczenie inhibitorami TNF powinno być kontynuowane, jeżeli w czasie 6 miesięcy od inicjacji terapii pacjent uzyska odpowiednią odpowiedź na leczenie (poprawa o $\geq 1,2$ pkt w skali DAS28), a w przypadku gdy poprawa nie zostanie uzyskana, zalecane jest przerwanie leczenia danym inhibitorem.

Wytyczne rekomendują monitorowanie leczenia nie rzadziej niż co 6 miesięcy (z wykorzystaniem skali DAS28). U pacjentów, u których leczenie inhibitorem TNF zostało przerwane przed oceną skuteczności po 6 miesiącach leczenia, zalecane jest rozważenie wprowadzenie innego leku z tej grupy.

U pacjentów z ciężkim, aktywnym i progresywnym RZS, uprzednio nieleczonych metotreksatem lub innym lekiem z grupy LMPCH, stosowanie inhibitorów TNF nie jest rekomendowane. Także podawanie dawki większej niż zalecana dawka początkowa nie jest zalecane [30].

Wytyczne dla certolizumabu pegol zalecają stosowanie tego leku jako opcji leczenia chorych na RZS zgodnie z opisem leczenia innymi inhibitorami TNF [9].

Zgodnie z zaleceniami dla golimumabu, lek ten w skojarzeniu z metotreksatem zalecany jest jako opcja w leczeniu RZS u dorosłych, u których odpowiedź na leczenie LMPCh (w tym również metotreksatem) była niewystarczająca, pod warunkiem, że jest on stosowany zgodnie z opisem leczenia innymi inhibitorami TNF [20].

Abatacept w skojarzeniu z metotreksatem nie jest zalecany w leczeniu dorosłych z umiarkowaną i dużą aktywnością choroby, u których odpowiedź na leczenie jednym lub kilkoma konwencjonalnymi niebiologicznymi LMPCh (w tym również metotreksatem) była niewystarczająca [29].

Wytyczne NICE UK dla tocilizumabu rekomendują stosowanie tego leku w połączeniu z metotreksatem jako opcji w leczeniu RZS u dorosłych w ramach mechanizmu RSS, jeśli spełniony jest którykolwiek z poniższych warunków:

- odpowiedź na leczenie LMPCh była niewystarczająca i tocilizumab stosowany jest zgodnie z wytycznymi [30] dla inhibitora TNF,
- odpowiedź na leczenie LMPCh i inhibitor TNF była niewystarczająca, a chory nie może otrzymać leczenia rytuksymabem ze względu na przeciwwskazania lub gdy leczenie zostało przerwane ze względu na działania niepożądane, a tocilizumab stosowany jest zgodnie z wytycznymi [31] dla inhibitora TNF,
- odpowiedź na leczenie co najmniej jednym inhibitorem TNF lub rytuksymabem była niewystarczająca [46].

W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorem TNF- α wytyczne NICE UK u pacjentów z ciężkim, aktywnym RZS, którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub wykazują nietolerancję na leki z grupy LMPCh (w tym na co najmniej jeden z inhibitorów TNF) zalecają stosowanie rytuksymabu w połączeniu z metotreksatem. Przy czym leczenie rytuksymabem nie powinno być stosowane częściej niż co 6 miesięcy. U pacjentów, którzy nie mogą być leczeni rytuksymabem (ze względu na przeciwwskazania lub gdy leczenie rytuksymabem zostało przerwane ze względu na działania niepożądane), wytyczne rekomendują stosowanie adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu lub abataceptu (każdy z ww. leków w połączeniu z metotreksatem). Jeżeli rytuksymab nie może być stosowany ze względu na nietolerancję metotreksatu lub gdy leczenie zostało przerwane ze względu na działania niepożądane, rekomendowane jest stosowanie monoterapii adalimumabem lub etanerceptem.

W przypadku uzyskania odpowiedzi definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby, wyznaczona w skali DAS28 jako co najmniej 1,2 pkt., po rozpoczęciu terapii oraz gdy odpowiedź ta utrzymuje się przy kolejnych podaniach (z co najmniej 6 miesięcznymi przerwami w podawaniu rytuksymabu), leczenie rytuksymabem w połączeniu z metotreksatem powinno być kontynuowane. Leczenie adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz abataceptem powinno być kontynuowane tylko w przypadku uzyskania odpowiedniej odpowiedzi (definiowanej jak wyżej) po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Leczenie powinno być monitorowane i oceniane za pomocą DAS28 (przynajmniej co 6 miesięcy) i kontynuowane jeżeli ww. odpowiedź utrzymuje się [31].

2.9.4 Wytyczne EULAR 2010

Zgodnie z wytycznymi EULAR 2010 [41] leczenie syntetycznymi LMPCh powinno być rozpoczęte po rozpoznaniu RZS i ukierunkowane na jak najszybsze osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby (leczenie powinno być dostosowywane co 1-3 miesiące i ściśle monitorowane).

U pacjentów z aktywną chorobą wytyczne rekomendują stosowanie metotreksatu jako części pierwszego schematu leczenia. W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji tego leku, zalecane jest rozważenie wprowadzenia następujących leków: leflunomidu lub sulfosalazyny lub soli złota. U pacjentów uprzednio nieleczonych LMPCh, niezależnie od stosowanych dodatkowo glikokortykosteroidów, zalecane jest raczej stosowanie mo-

noterapii syntetycznymi LMPCh niż terapia skojarzona z wykorzystaniem leków z tej grupy.

Dodanie glikokortykosteroidów do niskich lub umiarkowanie wysokich dawek syntetycznych LMPCh (w monoterapii lub w skojarzeniu) zapewnia korzyści w początkowym okresie leczenia, ale powinno być zredukowane tak szybko, jak tylko jest to klinicznie możliwe.

Jeżeli cel leczenia u pacjentów o niekorzystnych rokowaniach nie został osiągnięty przy zastosowaniu pierwszej strategii z wykorzystaniem LMPCh, zalecane jest rozważenie dodania biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby. Jeżeli niekorzystne rokowania nie występują, zalecane jest rozważenie zmiany leku na inny syntetyczny LMPCh.

U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie metotreksatem lub innymi syntetycznymi LMPCh (z glikokortykosteroidami lub bez nich) zalecane jest rozpoczęcie leczenia biologicznymi LMPCh, przy czym obecna praktyka wskazuje na rozpoczęcie terapii inhibitorami TNF (adalimumabem, certolizumabem, etanerceptem, golimumabem lub infliksymabem), która powinna być połączona ze stosowaniem metotreksatu. U pacjentów, u których leczenie pierwszym inhibitorem TNF nie powiodło się, zaleca się zastosowanie innego inhibitora TNF lub abataceptu lub rytuksymabu lub tocilizumabu, a w przypadku opornego, ciężkiego RZS lub przeciwwskazań do stosowania leków biologicznych lub uprzednio wymienionych syntetycznych LMPCh, zaleca się rozważenie również (monoterapii lub terapii skojarzonej) następujących syntetycznych LMPCh: azatiopryny, cyklosporyny A lub wyjątkowo cyklofosfamidu.

Intensywne leczenie powinno zostać rozważone u wszystkich pacjentów, przy czym pacjenci o niekorzystnym rokowaniu mogą zyskać najwięcej. U pacjentów znajdujących się w trwałej remisji, po zredukowaniu stosowania glikokortykosteroidów, zaleca się rozważenie zredukowanie biologicznych LMPCh zwłaszcza, gdy leczenie połączone jest ze stosowaniem syntetycznych LMPCh.

W przypadku długotrwałej remisji lekarz wspólnie z pacjentem może podjąć decyzję o modyfikacji dawki syntetycznych LMPCh. U pacjentów dotychczas nieleczonych za pomocą LMPCh i bez czynników niekorzystnych rokowniczo należy rozważyć połączenie metotreksatu z lekiem biologicznym.

Podczas modyfikacji leczenia pod uwagę powinny być wzięte czynniki inne niż aktywność choroby, tj. np. progresja lub uszkodzenia strukturalne, choroby współistniejące oraz względy bezpieczeństwa [41].

2.9.5 Wytyczne Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2011)

Wytyczne SIGN 2011 [28] dotyczące postępowania we wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów zalecają wczesne rozpoczęcie leczenia LMPCh w celu kontrolowania objawów RZS a także ograniczenia radiologicznych uszkodzeń. Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby, powinni:

- zostać poddani ocenie pod względem aktywności choroby za pomocą standaryzowanej metody oceny (np. DAS/DAS28),
- zostać poddani comiesięcznej kontroli aż do czasu remisji lub uzyskania wyniku niskiej aktywności choroby,
- otrzymywać leczenie LMPCh, dostosowane do celu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby wg. wyniku DAS/DAS28.

Wytyczne rekomendują stosowanie metotreksatu i sulfasalazyny jako leków pierwszego wyboru ze względu na ich skuteczność i profil toksyczności. Zalecają również długotrwałą terapię LMPCh u pacjentów z wczesną postacią RZS w celu kontrolowania objawów choroby. W przypadku pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na inicjujące leczenie LMPCh zalecane jest raczej stosowanie terapii kombinowanej niż sekwencyjnej monoterapii z wykorzystaniem leków z grupy LMPCh. Niskie dawki doustnych kortykosteroidów w skojarzeniu z LMPCh rekomendowane są w celu minimalizacji objawów i ograniczenia zmian radiologicznych.

Stosowanie inhibitorów TNF- α w ciężkim, aktywnym i postępującym RZS u pacjentów nieleczonych wcześniej metotreksatem lub innymi LMPCh nie jest rekomendowane [28].

2.10 Rekomendacje agencji HTA dotyczące tocilizumabu

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

Tabela 2. Opinie i rekomendacje dotyczące stosowania tocilizumabu w leczeniu RZS.

Agencja HTA	Rekomendacje / Opinie
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

¹ Lista agencji HTA oraz instytucji będących członkami INAHTA została pobrana ze strony <http://www.inahta.net/> (16.07.2012)

[REDACTED]	[REDACTED]
[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]

3 Interwencja – Tocilizumab (RoActemra®)

Analizowaną interwencją jest tocilizumab (RoActemra®) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Informacje poniżej opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tocilizumab (RoActemra®) [14].

3.1 Dane produktu

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tocilizumabu.

Tabela 3. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.

Nieopatentowana nazwa międzynarodowa (INN)	Tocilizumab
Opatentowane nazwy handlowe	RoActemra®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin L04AC07
Postać	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat)
Skład jakościowy i ilościowy	fiolka; 4 ml, 10 ml lub 20 ml koncentratu
Data dopuszczenia do obrotu	16 stycznia 2009
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej	EU/1/08/492/001-006
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Wielka Brytania

3.2 Mechanizm działania

Tocilizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 skierowane przeciwko receptorowi dla ludzkiej interleukiny-6 (IL-6), wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

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 zależnym od 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.

3.3 Zarejestrowane wskazania

Reumatoidalne zapalenie stawów (wskazanie rozpatrywane w niniejszej analizie):

Produkt RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu. Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.

Inne wskazania:

Czynne młodzieńcze idiopatyczne zapalenie 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.

3.4 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie, przy czym dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję.

Produkt RoActemra należy rozcieńczyć do objętości 100 ml za pomocą jałowego, apirogennego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9 %) z zachowaniem zasad aseptyki. Po rozcieńczeniu produkt RoActemra należy podawać chorym na RZS we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę.

W przypadku nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych, tj.:

- nieprawidłowej aktywności enzymów wątrobowych,
- małej bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANC),
- małej liczby płytek krwi,

dawkę należy dostosować zgodnie z ChPL.

3.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Czynne, ciężkie zakażenia.

3.6 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u $\geq 5\%$ chorych leczonych tocilizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy LMPCH) należały zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności ALAT.

Działania niepożądane (Tabela 4) przedstawiono 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia tocilizumabem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
	Często	Zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec
	Niezbyt często	Zapalenie uchyłków jelita
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka
	Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, świąd, pokrzywka
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zawroty głowy
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej*
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Leukopenia, neutropenia
Zaburzenia metabolizmu odżywiania	Bardzo często	Hipercholesterolemia*
	Niezbyt często	Hipertriglicydemia
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	Często	Obrzęk obwodowy, reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia narządu wzroku	Często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel, duszność
Układ moczowy	Niezbyt często	Kamica nerkowa
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Niedoczynność tarczycy

* Łącznie z przypadkami zbieranymi podczas rutynowego monitorowania parametrów laboratoryjnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5 Oceniane punkty końcowe

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej [6].

Zgodnie z zaleceniami diagnostyczno-terapeutycznymi w reumatoidalnym zapaleniu stawów z 2012 roku, ocena chorego pod kątem skuteczności leczenia oraz działań niepożądanych stosowanych leków, jest istotnym elementem terapii (zwłaszcza w początkowej fazie do czasu osiągnięcia remisji bądź niskiej aktywności choroby). Do czasu uzyskania remisji, wizyty kontrolne powinny odbywać się co 1-3 miesiące, a następnie co 3-4 miesiące.

Monitorowanie choroby powinno obejmować następujące elementy:

- ocenę działań niepożądanych leków,
- ocenę aktywności choroby za pomocą dostępnych skal,
- ocenę natężenia bólu za pomocą wizualnej skali analogowej VAS,
- zbiorczą ocenę stanu zdrowia przez pacjenta i lekarza w skali VAS,
- wskaźniki laboratoryjne OB i CRP,
- ocena niepełnosprawności według kwestionariusza HAQ oraz ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36.

W przypadku wystąpienia zmian narządowych lub powikłań układowych zalecane jest postępowanie zgodne z ogólnymi zaleceniami dotyczącymi diagnostyki i leczenia tych zmian [19].

Zgodnie z zaleceniami EULAR/ACR dotyczącymi monitorowania aktywności procesu w badaniach klinicznych zalecana jest ocena odpowiedzi na leczenie oparta na kryteriach ACR (ACR20, ACR50, ACR70 lub hybrydowa ACR) lub EULAR (odpowiedź dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi) oraz ocena stopnia zaawansowania choroby w oparciu o takie miary jak DAS, DAS28, CDAI (ang. *Clinical Disease Activity Index*), SDAI (ang. *Simplified Disease Activity Index*) [7].

Poprawa ACR20 definiowana jest jako 20% redukcja liczby obrzękniętych i bolesnych stawów oraz 20% redukcja trzech z pięciu następujących parametrów:

- całościowej oceny choroby przez lekarza,
- całościowej oceny choroby przez pacjenta,
- oceny bólu przez pacjenta,
- prędkości opadania krwinek (OB) lub stężenia CRP,
- stopnia niesprawności w skali HAQ.

Poprawie ACR50 i ACR70 odpowiada odpowiednio 50% i 70% poprawa wymienionych parametrów. Odpowiedź ACR20 jest powszechnie uważana za minimalną klinicznie istotną odpowiedź, odpowiedź ACR50 uważana jest za wskaźnik odpowiedzi istotnej

kliniycznie oraz istotnej z punktu widzenia pacjenta, zaś ACR70 uważana jest za redukcję choroby zbliżoną do remisji [34].

Najczęściej wykorzystywaną w Polsce metoda oceny odpowiedzi na leczenie jest wysokość DAS28 (99% wskazań) oraz HAQ (81% wskazań). Pozostałe wskaźniki (tj. SDAI, CDAI i DAS) są rzadko wykorzystywane (2-3% wskazań) [45].

Skuteczność leczenia oceniana za pomocą wskaźnika DAS (ang. *disease activity score*) może być używana w formie pełnej (ocenie poddawane są 44 stawy) bądź w uproszczonej – DAS28 (ocenianych jest 28 stawów). DAS obliczany jest z wykorzystaniem następującego wzoru:

$$DAS=0,54 (\sqrt{RAI}) + 0,06465 (LOS\ 44) + 0,330 \ln (OB) + 0,224$$

gdzie:

RAI – wskaźnik stawowy Ritchiego (ang. *Ritchie Articular Index*),

LOS – liczba obrzękniętych stawów.

W celu obliczenia wartości DAS28 korzysta się z następującego wzoru:

$$DAS28 = 0,56\sqrt{(LBS\ 28)} + 0,28\sqrt{(LOB\ 28)} + 0,70 \ln (OB)1,08 + 0,16$$

gdzie:

LBS 28 – liczba bolesnych stawów (z 28 możliwych),

LOS 28 – liczba obrzękniętych stawów (z 28 możliwych).

Interpretacja wyników uzyskanych za pomocą powyższych skal przedstawiona została w tabeli poniżej [19].

Tabela 10. Interpretacja wyników w skali DAS i DAS28.

Skala	Wynik (od 0 do 9,4)	Interpretacja
DAS	< 1,6	remisja
	≤ 2,4	niska aktywność
	> 2,4 i ≤ 3,7	umiarkowana aktywność
	> 3,7	wysoka aktywność
DAS28	< 2,6	remisja
	≤ 3,2	niska aktywność
	> 3,2 i ≤ 5,1	umiarkowana aktywność
	> 5,1	wysoka aktywność, zmiana pod wpływem leczenia
	≥ 1,2	dobra odpowiedź
	> 0,6 i < 1,2	umiarkowana odpowiedź
	< 0,6	brak odpowiedzi

Kwestionariusz oceny stanu zdrowia (ang. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) to forma samooceny chorego dotycząca zdolności do wykonywania poszczególnych codziennych czynności życiowych w okresie ostatniego tygodnia. W praktyce lekarskiej, najczęściej używana jest pierwsza część kwestionariusza, tzw. indeks niepełnosprawności (*HAQ Disability Index*). Na podstawie kwestionariusza wypełnianego przez chorego dokonywana jest ocena wydolności fizycznej. Kwestionariusz HAQ podzielony jest na 8 sekcji związanych z różnymi sferami codziennej aktywności, tj.:

- ubieranie się i mycie,
- poranne wstawanie,
- jedzenie,
- chodzenie,
- higiena osobista,
- podnoszenie,
- chwytanie,
- czynności ruchowe.

Chory ocenia czynności wchodzące w skład tych sekcji w 4-stopniowej skali, określając stopień trudności ich wykonania, gdzie 0 oznacza brak trudności w wykonywaniu czynności, a 3 – brak możliwości jej wykonania. Końcowy wynik kwestionariusza jest wartością średnią wyznaczoną na podstawie wszystkich 8 sekcji. Im wyższa wartość HAQ, tym mniejsza sprawność chorego [18].

6 Dotychczasowa ocena AOTM i finansowanie

Zgodnie ze Stanowiskiem Rady Konsultacyjnej nr 13/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego Rada Konsultacyjna **uznała za zasadne zakwalifikowanie** ww. świadczenia jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem, że koszt leczenia nie będzie wyższy niż koszt „terapii inicjującej” w leczeniu RZS, na okres 2 lat (po których podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przedstawienia danych dotyczących bezpieczeństwa leku) [5].

W Rekomendacji nr 9/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 lutego 2010 r. w sprawie ww. świadczenia opieki zdrowotnej, **Prezes Agencji rekomenduje** zakwalifikowanie ww. świadczenia jako świadczenia gwarantowanego [2].

Zgodnie z Rekomendacją nr 93/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. **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, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii tocilizumabem do poziomu kosztu terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. W uzasadnieniu rekomendacji podano, że przedłożony przez Ministra Zdrowia zmodyfikowany projekt programu wprowadza możliwość finansowania terapii reumatoidalnego zapalenia stawów nową substancją czynną - tocilizumabem [3].

8 Problem decyzyjny wg PICO i strategia analityczna raportu

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa tocilizumabu (RoActemra®) w leczeniu dorosłych z RZS. Na podstawie charakterystyki populacji (rozdział 2), analizy wytycznych (rozdział 2.9) oraz uzasadnienia doboru komparatorów (rozdział 4.1), opracowane zostały założenia raportu HTA, które przedstawiono w postaci schematu PICO (Tabela 12).

Tabela 12. Strategia wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<p>Dorośli 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 (LMPCHs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF).</p> <p>Ze względu na różnice w wytycznych dotyczących leczenia RZS, rozróżnić należy pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi (subanaliza dla I linii leczenia) oraz • leczonych tymi lekami (subanaliza dla II linii leczenia i dalszych linii – łącznie). <p>Przy czym ze względu na tolerancję metotreksatu, dla każdej z tych populacji należy rozpatrywać dwie subpopulacje.</p>
Rodzaj interwencji (I)	Tocilizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • dla I linii leczenia: <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> • dla II i dalszych linii leczenia: <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div>
Efekty zdrowotne (O)	<p>Skuteczność leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20-, 50- i 70-procentowa poprawa wg kryteriów American College of Rheumatology, • remisja wg DAS28, • HAQ. <p>Bezpieczeństwo leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie działania niepożądane,

	<ul style="list-style-type: none">• ciężkie infekcje,• choroby nowotworowe,• zgony,• jakość życia.
--	---

Dodatkowo analiza problemu decyzyjnego sugeruje przyjęcie następującej strategii dla poszczególnych części raportu HTA.

- W zakresie analizy klinicznej:

[Redacted text block]

- W zakresie analizy ekonomicznej:

[Redacted text block]

- W zakresie analizy wpływu na system ochrony zdrowia:

[Redacted text block]

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne stosowane w rozpoznaniu RZS (ACR, 2010) [8, 19].	14
Tabela 2. Opinie i rekomendacje dotyczące stosowania tocilizumabu w leczeniu RZS.....	23
Tabela 3. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.....	26
Tabela 4. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia tocilizumabem.....	28
.....	30
.....	31
.....	34
.....	36
.....	38
Tabela 10. Interpretacja wyników w skali DAS i DAS28.	42
Tabela 11. Strategia wstępnego przeszukania bazy MEDLINE – 18.06.2012.....	45
Tabela 12. Strategia wykonania analizy HTA według schematu PICO.	46

Piśmiennictwo

[Redacted text block containing multiple paragraphs of literature references, all obscured by black bars.]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *The Journal of Rheumatology*, 1982, 9:789-93.

Głuszko P, Filipowicz-Sosnowska A, Tlustochowicz W, Reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2012, 50 (2):83-90.

Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs.

Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, RoActemra, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/roactemra_-_ct-6352.pdf, [ostatni dostep 19.07.2012];

Haute Autorité de Santé, Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence, RoActemra, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/synthese_davis_roactemra_-_ct-6352.pdf, [ostatni dostep 19.07.2012];

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]