

Analiza problemu decyzyjnego

Tocilizumab (RoActemra®) w postaci podskórnej (s.c.) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Spis treści

1.	INDEKS SKRÓTÓW.....	4
2.	STRESZCZENIE	6
3.	CEL ANALIZY	7
4.	OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO	8
4.1.	Charakterystyka problemu zdrowotnego.....	8
4.1.1.	Populacja	8
4.1.2.	Epidemiologia	9
4.1.3.	Etiologia i patogenezą [8, 67, 68]	10
4.1.4.	Rozpoznanie	11
4.1.5.	Leczenie [8, 11].....	15
4.1.6.	Monitorowanie [4]	18
4.1.7.	Rokowanie [8].....	19
4.2.	Wytyczne kliniczne	19
4.2.1.	Wytyczne polskie [11]	20
4.2.2.	Zagraniczne wytyczne	21
5.	CHARAKTERYSTYKA OCENIANEJ INTERWENCJI	27
5.1.	Opis świadczenia [3]	27
5.1.1.	Mechanizm działania	27
5.1.2.	Wskazanie.....	27
5.1.3.	Dawkowanie i sposób podania	27
5.1.4.	Przeciwwskazania	28
5.1.5.	Informacje dotyczące rejestracji leku RoActemra®	29
5.2.	Rekomendacje refundacyjne dla leku RoActemra®	30
5.2.1.	Rekomendacje polskie (AOTM).....	30
5.2.2.	Rekomendacje zagraniczne.....	32
5.3.	Decyzje refundacyjne dla leku RoActemra®	35
6.	ALTERNATYWNE ŚWIADCZENIA	37
6.1.	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	37
7.	EFEKTY ZDROWOTNE	39
8.	TYP BADANIA.....	40
9.	PODSUMOWANIE	41
10.	WKŁAD PRACY	42
11.	ZAŁĄCZNIKI.....	43
11.1.	Charakterystyka i stan finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych.....	43
11.1.1.	Certolizumab [56].....	43
11.1.2.	Adalimumab [57].....	44

11.1.3.	Golimumab [58]	45
11.1.4.	Etanercept [59]	47
11.1.5.	Infliksymab [60].....	48
11.1.6.	Abatacept [61].....	50
11.1.7.	Rytuksymab [62]	51
11.1.8.	Tocilizumab [63].....	52
11.2.	Skale i poziomy rekomendacji.....	54
12.	SPIS TABEL	56
13.	REFERENCJE	57

1. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>	Amerkańskie Kolegium Reumatologiczne
ACPA	<i>Anti-citrullinated protein antibody</i>	przeciwciała przeciw cytrulinowanemu peptydowi
AOTM		Agencja Oceny Technologii Medycznych
bdMARD	<i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>	Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BSR/BHPR	<i>The British Society of Rheumatology/British Health Professionals in Rheumatology</i>	
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>	
cdMARD	<i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>	Niebiologiczne (syntetyczne) leki modyfikujące przebieg choroby
CDAI	<i>Clinical disease activity index</i>	
ChPL		Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRA	<i>Canadian Rheumatology Association</i>	Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
CRP	<i>C Reactive Protein</i>	Białko C-reaktywne
DAS	<i>Disease Activity Score</i>	wskaźnik aktywności choroby
DMARDs	<i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>	Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Europejska Agencja Leków
EULAR	<i>The European League Against Rheumatism</i>	Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi
GKS		Glikokortykosteroidy
GSR	<i>German Society of Rheumatology</i>	
HAQ	<i>Health Assessment. Questionnaire</i>	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>	
HTA	<i>Health technology assessment</i>	
IgM		Immunoglobuliny klasy M
IRF	<i>Institute for Rational Farmakoterapi</i>	

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
I.v.	<i>Intra-venous</i>	Dożylnie
MIZS		Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MTX		Metotreksat
MZ		Minister Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	
NRS	<i>Numeric Rating Scale</i>	
OB		Odczyn Biernackiego
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>	
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>	
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>	
PICOS	<i>Population, intervention, comparators, outcomes, study</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
PL		Program lekowy
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>	
RF	<i>rheumatoid factor</i>	Czynnik reumatoidalny
RTG	X-ray	Rentgenografia
RZS	<i>Rheumatoid Arthritis</i>	Reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	<i>subcutaneous</i>	Postać podskórna
SDAI	<i>simplified disease activity index</i>	
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>	
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>	Inhibitor czynnika martwicy nowotworu
USG	<i>ultrasonography</i>	Ultrasonografia
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>	Wizualna skala analogowa

2. Streszczenie

Cel opracowania

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla leku RoActemra® (tocilizumab) podawanego w postaci podskórnej w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), zgodnie ze schematem PICO(S), tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.

Populacja

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem oraz wskazaniem zawartym we wniosku o refundację – rozszerzenie obecnego programu lekowego. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)”. Badaną populację w przeglądzie stanowią dorośli pacjenci z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję DMARDs lub leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia inhibitorami TNF.

Interwencja

Ocenianą interwencję stanowi tocilizumab podawany w postaci podskórnej (s.c.) w dawce 162 mg/0,9 ml jako roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz zapisem programu lekowego lek podawany jest raz w tygodniu w skojarzeniu z metotreksatem, lub gdy kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu, tocilizumab może być stosowany w monoterapii.

Komparator

Wybór komparatora został oparty o wytyczne AOTM oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań. Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję oraz refundowaną technologią opcjonalną. Ponadto, uwzględniono kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz opinię eksperta medycznego. W oparciu o przeanalizowane informacje za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano tocilizumab w postaci wlewu dożylnego (i.v.). Lek ten jest obecnie zarejestrowany w Polsce w leczeniu RZS oraz jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)”. Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż charakteryzuje się tym samym mechanizmem działania.

Efekty zdrowotne

Uwzględniono następujące efekty zdrowotne: odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR 20/50/70; remisja choroby wg wskaźnika DAS28, SDAI, CDAI; ocena stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI; zgony; działania niepożądane (zakażenia, reakcje w miejscu iniekcji). Wybór punktów końcowych został oparty na wytycznych EMA oraz wytycznych EULAR i ACR.

Typ badania

Badania typu RCT, przeprowadzone w schemacie grup równoległych, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

3. Cel analizy

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoeconomicznych dla leku RoActemra® (tocilizumab) podawanego w postaci podskórnej w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), zgodnie ze schematem PICO(S), tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.

W analizie problemu decyzyjnego poruszono również następujące aspekty:

- przegląd najważniejszych rekomendacji klinicznych;
- przegląd rekomendacji dotyczących refundacji ze środków publicznych;
- analiza produktów leczniczych finansowanych w Polsce oraz innych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS).

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

4. Opis problemu zdrowotnego

4.1. Charakterystyka problemu zdrowotnego

ICD-10: M 05 (Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów)

M 06 (Seroujemne reumatoidalne zapalenie stawów)

4.1.1. Populacja

Badaną populację w przeglądzie stanowią dorośli pacjenci 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 (DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF) i jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie w ChPL [3].

Populację docelową zgodnie z aktualnym oraz wnioskowanym opisem programu lekowego: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)” dla tocilizumabu podawanego dożylnie stanowią:

- 1) pacjenci w wieku 18 lat i powyżej;
- 2) pacjenci z agresywną postacią RZS, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby przez okres co najmniej 6 miesięcy każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu (ewentualnie w postaci podskórnej) przez okres co najmniej 3 miesięcy (o ile nie było objawów nietolerancji, zmuszających do ich zmniejszenia);
- 3) pacjenci z RZS o agresywnym przebiegu choroby - stopień aktywności schorzenia określony jako DAS28 większy niż 5,1, którego wartość była określona dwukrotnie w odstępie 1 miesiąca (w trakcie 2 badań lekarskich); nie dotyczy kwalifikacji do leczenia RZS lekiem drugiej linii, w przypadku niepowodzenia w leczeniu lub nietolerancji pierwszoliniowego leku biologicznego;
- 4) pacjenci z RZS z dominującym zajęciem kończyn dolnych, u których aktywność choroby wyrażona współczynnikiem DAS jest wyższa niż 3,7;
- 5) pacjenci z innymi niż wymienione w pkt 2 – 4 postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS28 i DAS:
 - a) z zapaleniem błony naczyniowej oka,

- b) z postacią uogólnioną (Zespół Still),
- c) z RZS powikłanym krioglobulinemią,
- d) w innych uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych [2, 47].

W populacji uwzględnionej w przeglądzie, średni wskaźnik aktywności choroby DAS28 wynosi 6,6 co oznacza dużą aktywność choroby. W aktualnym programie lekowym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)” dla tocilizumabu podawanego dożylnie populację stanowią m.in. dorośli pacjenci o agresywnym przebiegu choroby ze stopniem aktywności choroby określony jako DAS28 większy niż 5,1. Zatem możemy stwierdzić, iż populacja włączona do przeglądu jest tożsama z populacją włączoną do programu lekowego.

4.1.2. Epidemiologia

Reumatoidalne zapalenie stawów jest jedną z najczęściej występujących chorób układowych. Szacuje się, że w populacji mieszkańców Europy i Stanów Zjednoczonych powyżej 15. roku życia na reumatoidalne zapalenie stawów współczynnik chorobowości wynosi od 0,5% do nawet 2% społeczeństwa [4].

Według danych z programu lekowego („Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” [5]) RZS dotyczy 0,8%–2% ogólnej populacji, natomiast roczny współczynnik zachorowalności wynosi 60–80 przypadków/100 000 osób. Szacuje się, że w Polsce RZS dotyczy ok. 0,5–1% (średnia 0,8%) dorosłej populacji [6]. Kobiety chorują średnio 3 razy częściej od mężczyzn [6, 7]. Najczęściej są to osoby w 4. i 5. dekadzie życia [7].

Częstość występowania RZS wynosi 0,3–1,5% w populacji ogólnej. Szacuje się, że w Polsce na RZS choruje ok. 400 tys. osób, a co roku odnotowuje się od 8 do 16 tys. nowych przypadków [65].

Poniżej przedstawiono odnalezione wartości chorobowości wraz z podaniem źródła danych.

Tabela 1 RZS – dane epidemiologiczne

Publikacja [źródła danych]	Częstość występowania RZS	Zapadalność na RZS	Wiek pacjentów	Komentarz
Wiland 2000 [4]	0,5% - 2% społeczeństwa	-	>15 roku życia	mieszkańcy Europy i Stanów Zjednoczonych
PT 2011 [5]	0,8%–2% ogólnej populacji	60–80 przypadków na 100 000 osób	populacja ogólna	dane dla populacji ogólnej
Bączek 2011 [6]	0,5–1% (średnia 0,8%) dorosłej populacji	-	>18 roku życia	dane dla populacji >18 r.ż (populacja kwalifikująca się do PL)
Koźgat 2012 [65]	0,3–1,5% w populacji ogólnej	8 do 16 tys.	populacja ogólna	dane dla populacji ogólnej
Szczeklik 2012 [8]	0,3–1,5% w populacji ogólnej; 0,8% populacji dorosłej	-	populacja ogólna >18 roku życia	dane dla populacji >18 r.ż (populacja kwalifikująca się do PL)

Według AOTM RZS dotyczy 136 tys. Polaków (około 0,5% populacji). U około 70% pacjentów stosowanie tradycyjnych leków modyfikujących przebieg choroby (tj. metotreksat, cyklosporyna, leflunomid, sulfasalazyna) w monoterapii lub skojarzeniu, pozwala na uzyskanie zadowalającej poprawy (co najmniej niskiej aktywności choroby). Około 30% chorych wymaga dodania do nich bądź ich zastąpienia (w przypadku działań niepożądanych) tzw. leków biologicznych [33].

4.1.3. Etiologia i patogeneza [8, 66, 67]

Przyczyna występowania RZS nie jest poznana, w patogenezie mają znaczenie czynniki środowiskowe, genetyczne i zaburzenia immunologiczne. Istnieje pogląd, że początek choroby związany jest z odpowiedzią limfocytów T CD45RO+ na nieznany antygen lub antygeny u osoby z predyspozycjami genetycznymi. Antygen może mieć charakter egzogeny lub własny.

Pobudzone limfocyty T, pobudzają cytokiny (IL-2 i IFN- γ), które wpływają na aktywację monocytów i makrofagów, uwalniających inne cytokiny (IL-1, TNF- α) oraz czynniki wzrostu. W wyniku tych zjawisk dochodzi do pobudzenia fibroblastów i komórek śródbłonka, które prowadzą do tworzenia nowych naczyń i pobudzania osteoklastów. Cytokiny wpływają również na zwiększenie biosyntezy i aktywności cyklooksygenazy 2 (COX-2) oraz wytwarzanie tlenu

azotu w komórkach linii osteoblastycznej i osteoklastycznej. Tlenek azotu, produkowany w znacznej ilości w błonie maziowej, wpływa na odpowiedź osteoblastów i osteoklastów na działanie cytokin. Stężenie kluczowych cytokin prozapalnych (TNF- α i IL-1 β) jest znacznie większe w zmienionym zapalnie płynie stawowym i w tkankach.

Czynnik martwicy nowotworu typu α (TNF- α) stanowi plejotropową cytokinę prozapalną, odpowiadającą za regulację różnicowania oraz wzrost komórek [66]. Czynniki te powoduje m.in. zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych śródbłonka naczyniowego, w efekcie zwiększa się przenikanie limfocytów, makrofagów oraz neutrofilów do jamy stawowej. TNF- α stymuluje również wydzielanie metaloproteinaz odpowiedzialnych za niszczenie chrząstki i kości, jak również pobudza wytwarzanie i wydzielanie IL-1 β oraz IL-6, czego następstwem jest reakcja ostrej fazy [8].

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 . IL-6 pełni kluczową rolę w patogenezie RZS [67].

4.1.4. Rozpoznanie

Reumatoidalne zapalenie stawów rozpoznaje się na podstawie współistnienia charakterystycznych objawów z wynikami badań laboratoryjnych i obrazowych.

4.1.4.1. Badania laboratoryjne [8, 9]

Badania laboratoryjne służą do rozpoznawania RZS, prognozowania ciężkości choroby i kontroli jej przebiegu. W badaniach laboratoryjnych rozpoznaje się: przyspieszony OB > 30 mm po 1 h; zwiększone stężenie fibrynogenu i CRP w surowicy, niedokrwistość normocytowa i hipochromiczna (stężenie hemoglobiny ~10 g/d), wykazuje korelację z aktywnością choroby; niewielka leukocytoza z prawidłowym obrazem odsetkowym; nadpłytkowość (w bardzo aktywnej postaci choroby) lub małopłytkowość (jako powikłanie polekowe); zwiększone stężenie globulin α_1 / α_2 w osoczu; RF w klasie IgM u 75% chorych; ACPA we krwi; dla RZS czułość > 50%, swoistość 98%, obecne u ~40% chorych bez RF IgM; przeciwciała przeciwjądrowe we krwi- obecnie w niskim mianie u 10% chorych z aktywną postacią choroby; białkomocz (w późniejszych okresach choroby).

4.1.4.2. Badania obrazowe [8, 9]

W przypadku podejrzenia RZS wykonuje się zdjęcia radiologiczne (RTG) rąk i stóp oraz ewentualnie innych zajętych stawów. Typowe dla RZS zmiany radiologiczne to obrzęk tkanek miękkich i zmniejszenie gęstości kości w okolicy stawu, obecność ubytków kostnych, zwężenie szpar stawowych, a na dalszym etapie zniekształcenie stawów.

Rezonans magnetyczny i ultrasonografia są przydatne we wczesnym wykryciu choroby, które mogą wykazać zmiany zapalne wcześniej niż RTG. Pozwalają na wczesne wykrycie zapalenia błony maziowej, nadżerek stawowych oraz obrzęku szpiku kostnego.

Tomografia komputerowa pozwala na wcześniejsze wykrycie zmian destrukcyjnych w stawach niż w RTG.

4.1.4.3. Kryteria rozpoznania [10, 11]

W celu identyfikacji chorych we wczesnej fazie choroby oraz możliwości wyłonienia chorych z przewlekłą, erozyjną chorobą i złą prognozą stosuje się kryteria rozpoznania RZS zaproponowane przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (*American College of Rheumatology – ACR*) i Europejską Ligę do Walki z Chorobami Reumatycznymi (*European League Against Rheumatism – EULAR*) z 2010 r.

Kryteria ACR/EULAR 2010 składają się z 4 domen: liczba i rodzaj zajętych stawów, testy serologiczne (RF i/lub ACPA), wskaźniki ostrej fazy – OB i/lub białko C-re-aktywne) oraz czas trwania objawów. Kryteria mają skalę od 0 do 10 i są przeznaczone dla pacjentów ocenianych po raz pierwszy. Szczegółowe informacje zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 2 Kryteria rozpoznania RZS zgodne z ACR/EULAR 2010 [10, 11]

A. Zajęcie stawów	
• 1 duży staw*	0
• 2-10 dużych stawów	1
• 1-3 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów)**	2
• 4-10 małych stawów (z zajęciem lub bez zajęcia dużych stawów)	3
• >10 stawów (zajęty co najmniej jeden mały staw)***	4
	5
B. Testy serologiczne (wynik co najmniej 1 jest konieczny do klasyfikacji)	
• ujemne RF i ACPA	0
• dodatnie w niskim mianie RF lub ACPA	2
• dodatnie w wysokim mianie RF lub ACPA	3

C. Wskaźnik ostrej fazy (wynik co najmniej 1 jest konieczny do klasyfikacji)	
• prawidłowe wartości CRP i OB	0
• nieprawidłowe wartości CRP i OB	1
D. Czas trwania objawów	
< 6 tygodni	0
≥ 6 tygodni	1

RF – czynnik reumatoidalny, ACPA – przeciwciała przeciw cytrulinowanemu peptydowi, CRP – białko C-reaktywne, 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, RM);

* Duże stawy: barkowe, łokciowe, biodrowe, kolanowe, skokowe.

** Małe stawy: śródrečno-palczkowe, międzypalczkowe bliższe, międzypalczkowy staw kciuka, nadgarstkowy.

*** Nie dotyczy stawów: międzypalczkowych dalszych, śródrečno-palczkowego kciuka, śródstopno-palczkowego palucha oraz stawów ze świeżym urazem, który może być przyczyną dolegliwości.

Ad B. Miano 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 są ukierunkowane na chorych ze świeżymi objawami. Chorzy z postacią nadżerkową 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

Należy podkreślić, iż kryteria dotyczą populacji chorych z pewnym zapaleniem błony maziowej, w co najmniej jednym stawie, które nie może być lepiej uzasadnione przez inną chorobę. Pewne RZS rozpoznaje się, jeśli suma punktów wynosi ≥ 6 . Spełnienie punktacji ≥ 6 dotyczy danego punktu czasowego. Pacjenci z punktacją < 6 nie mogą być kwalifikowani, jako chorzy na RZS, ale w późniejszym czasie mogą spełnić kryteria dla pewnego RZS. Oprócz zajęcia jednego małego stawu mogą być zajęte również inne małe stawy, duże stawy lub stawy niewymienione, jako małe lub duże (np. skroniowo–żuchwowy).

Do grupy pewnego RZS mogą być kwalifikowani następujący pacjenci:

- z obecnością nadżerek stawowych i z długotrwałą chorobą, niezależnie od aktywności choroby;
- chorzy już leczeni – lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs), których stan poprawił się i którzy nie spełniają kryteriów ACR/EULAR 2010.

Ponadto, część chorych z rozpoznaniem pewnego RZS, nawet w zaawansowanej postaci choroby, może nie spełnić kryteriów, co może być związane z terapią i wejściem w remisję.

Negatywne wyniki testów serologicznych nie wykluczają rozpoznania RZS [10, 11].

4.1.4.4. Rozpoznanie różnicowe [8, 9]

Każda postać zapalenia stawów wymaga różnicowania z RZS. Niezależnie od objawów układowych, zapalenie kilku lub wielu stawów, w tym z zajęciem stawów śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych, może wystąpić w układowych chorobach tkanki łącznej, takich jak:

- Toczeń rumieniowaty układowy;
- Twardzina układowa;
- Zapalenie skórno-mięśniowe i wielomięśniowe;
- Układowe zapalenie naczyń;
- Polimialgia reumatyczna.

RZS może przypominać zapalenie stawów związane z zakażeniem, szczególnie wirusowym lub z bakteryjnym zapaleniem wsierdza. Ponadto, wczesny okres spondyloartropatii - łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, reaktywnych zapaleń stawów i zapleń stawów w chorobach-przebiegający z zapaleniem stawów obwodowych również wymaga różnicowania z RZS.

4.1.4.5. Obraz kliniczny [8, 9]

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci.

U 55-65% chorych, RZS rozwija się w ciągu kilku tygodni. Ostro początek choroby obserwuje się u 10-15% chorych, gdzie objawy pojawiają się nagle w ciągu kilku dni.

Charakterystyczne objawy reumatoidalnego zapalenia stawów obejmują: ból i obrzęk symetrycznych stawów rąk i stóp, rzadziej także dużych stawów np. kolanowych lub barkowych. Ponadto, odczuwanie sztywności porannej, o różnym okresie utrzymywania się (zwykle powyżej 1h), wywołana gromadzeniem się płynu obrzękowego w zmienionych zapalenie tkankach w czasie snu. Objawy ogólnoustrojowe obejmują stan podgorączkowy, ból mięśni, odczuwanie zmęczenia, brak łaknienia oraz niewielką utratę masy ciała.

W przypadku RZS o typowym przebiegu pierwszymi zajętymi stawami są stawy międzypaliczkowe bliższe, śródrečno-paliczkowe i śródstopowo-paliczkowe. We wczesnym okresie choroby główne objawy to zapalenie stawów

nadgarstkowych, palców, kolanowych i stawów stóp. W późniejszym okresie choroby dochodzi do zajęcia dużych stawów, w tym barkowych, łokciowych i biodrowych.

We wczesnym okresie choroby stwierdza się bolesność stawu podczas ucisku oraz obrzęk stawu i tkanek okołostawowych, a także wysięk w stawie. Zapaleniu stawów towarzyszy zapalenie pochewek ścięgnistych, kaletek maziowych oraz zmiany w ścięgnach i więzadłach, prowadzących do uszkodzenia pozastawowego aparatu ruchu. Inne stawy zajęte w przebiegu RZS obejmują stawy skroniowo-żuchwowe, a rzadziej mostkowo-obojczykowe.

Zmiany pozastawowe mają często charakter wielonarządowy i mają ciężki i długotrwały przebieg. Obejmują zmiany tj.: guzki reumatoidalne, zmiany w układzie krążenia, zmiany w płucach, zmiany w narządzie wzroku, zmiany w nerkach, zapalenie naczyń małych i średnich, zmiany w układzie nerwowym, powiększenie węzłów chłonnych, śledziony.

4.1.5. Leczenie [8, 11]

Zgodnie z polskimi zaleceniami diagnostyczno-terapeutycznymi w reumatoidalnym zapaleniu stawów z 2012 głównym celem leczenia pacjentów z RZS jest remisja lub mała aktywność choroby, jeśli nie można uzyskać remisji, zwłaszcza u chorych z długotrwałym RZS. Cel terapeutyczny powinien być osiągnięty w ciągu 3, a najpóźniej 6 miesięcy. Im wcześniej wdrożone jest skuteczne leczenie, tym większe są szanse na uzyskanie celu leczenia i poprawę rokowania (tzw. okno terapeutyczne), zwłaszcza w aspekcie destrukcji stawów i sprawności chorego [11].

Metody stosowane w leczeniu RZS obejmują: edukację pacjenta, leczenie farmakologiczne, rehabilitację oraz leczenie ortopedyczne (ortezy, operacje ortopedyczne) [8].

4.1.5.1. Rehabilitacja [8]

Rehabilitację powinno stosować się w każdym okresie choroby, która odgrywa znaczącą rolę w pokonywaniu mogących u niego barier psychologicznych związanych z chorobą. Rehabilitacja RZS powinna obejmować: kinezyterapię, fizykoterapię oraz wsparcie psychologiczne.

4.1.5.2. Leczenie operacyjne [8]

Leczenie operacyjne zazwyczaj podejmuje się w przypadku silnych dolegliwości bólowych, znacznego ograniczenia zakresu ruchów w stawie. Do zabiegów wykonywanych w RZS zalicza się: odbarczenie kanału nadgarstka,

synowektomię, wycięcie głów kości śródstopia, całkowita plastyka lub usztywnienie stawu (najczęściej stawów nadgarstkowych).

4.1.5.3. Leczenie farmakologiczne [8, 9]

Wybór leków jest uzależniony od aktywności i czasu trwania choroby, czynników rokowniczych oraz od przeciwwskazań, działań niepożądanych oraz wymogów co do monitorowania leczenia i dostępności leków.

1. Leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs)

Podstawowe znaczenie w leczeniu RZS mają tzw. leki modyfikujące przebieg choroby, które można podzielić na:

- niebiologiczne (syntetyczne) leki modyfikujące przebieg choroby (cDMARD);
- biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bDMARD).

Leki te łagodzą objawy oraz przede wszystkim hamują niszczenie stawów, pozwalając na zachowanie sprawności i funkcjonowanie w życiu codziennym.

Leki te nie zapewniają jednak pełnego wyleczenia w przypadku ich odstawienia choroba z reguły nawraca.

Do cDMARD zalicza się:

- Metotreksat: jest analogiem kwasu foliowego i hamuje enzymy zależne od tego kwasu, posiada właściwości immunosupresyjne oraz przeciwzapalne;
- Leflunomid: jest pochodną izoksazolową o właściwościach immunomodulujących powodujących zmniejszenie liczby aktywacji limfocytów B;
- Sulfasalazyna: mechanizm działania leku nie jest znany, ale przypuszcza się, że posiada działanie immunomodulacyjne;
- Sole złota: wpływają na zmniejszenie się produkcji cytokin i uwalniania enzymów proteolitycznych;
- Hydroksychlorochina (lub chlorochina): prawdopodobnie hamuje zdolność do transformowania antygenów przez makrofagi i monocyty, ponadto posiada działanie przeciwzapalne;
- Cyklosporyna: wybiórczo hamuje aktywację limfocytów T CD4+ poprzez blokowanie produkcji IL-2 oraz innych cytokin w limfocytach pomocniczych typu 1;
- Azatiopryna: analog puryn, który wpływa immunosupresyjnie

Natomiast do bDMARD w leczeniu RZS zalicza się:

- Adalimumab: monoklonalne przeciwciało i-TNF klasy IgG1 o budowie identycznej jak naturalne przeciwciała ludzkie, co warunkuje małą immunogenność;
- Etanercept: rekombinowany rozpuszczalny kompleks TNF-fc, który działa przeciwzapalnie;
- Infliksymab: chimerowe przeciwciało monoklonalne przeciwko TNF- α , zmniejsza naciek komórek zapalnych do stawów objętych procesem zapalnym, a także ekspresję cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek.
- Certolizumab: rekombinowany, humanizowany fragment Fab,
- Golimumab: monoklonalne ludzkie przeciwciało i-TNF klasy IgG1;
- Tocilizumab: humanizowane, monoklonalne przeciwciało do receptora IL-6;
- Abatacept: białko składające się z ludzkiej cząsteczki CTLA4 i zmodyfikowanego fragmentu Fc ludzkiej IgG1., hamuje drugi sygnał niezbędny do pełnej aktywacji limfocytów T, blokując połączenie cząsteczek CS28 na limfocytach T z cząsteczkami CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygen;
- Rytuksymab: chimerowe ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne, powoduje śmierć komórek zawierających antygen CD20 (liza komórek następuje w wyniku mechanizmów zależnych zarówno od układu dopełniacza, jak i związanych z cytotoksycznością komórkową zależną od przeciwciał, a także w wyniku apoptozy), a ponieważ komórki macierzyste limfocytów B są pozbawione antygenu CD20, populacja limfocytów B może zostać odbudowana po zakończeniu terapii.

W chwili obecnej w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” dostępne są następujące leki: infliksymab, etanercept, adalimumab, rytuksymab, golimumab oraz metotreksat podskórny. W ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” dostępny jest tocilizumab oraz certolizumab.

2. Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy szybko zmniejszają objawy zapalenia stawów i hamują proces ich niszczenia, dlatego często stosuje się je na początku choroby oraz w jej zaostrzeniach. Steroidy można również podawać bezpośrednio do wnętrza chorego stawu (np. prednizolon).

3. Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Zmniejszają objawy zapalenia stawów, ale nie hamują postępu choroby, dlatego stosowane są wyłącznie jako leki wspomagające w walce z bólem i sztywnością stawów.

4. Leki przeciwbólowe

Stosuje się, jeśli mimo pełnego leczenia podstawowego utrzymują się dolegliwości bólowe.

4.1.6. Monitorowanie [4]

Cel leczenia powinien zostać osiągnięty lub prawie osiągnięty w ciągu 3, a najpóźniej w ciągu 3 miesięcy. Do monitorowania skuteczności leczenia zaleca się odpowiednie narzędzia przeznaczone do oceny aktywności choroby i powikłań choroby.

- Skale kliniczne do oceny aktywności RZS;
- Ocenę natężenia bólu-zwykle za pomocą skali analogowej (VAS) lub 11-punktowej skali numerycznej (NRS);
- Zbiorną ocenę stanu zdrowia przez pacjenta i lekarza (VAS);
- Ocenę niepełnosprawności wg kwestionariusza HAQ (*Health Assessment Questionnaire*);
- Ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36;
- Wskaźniki laboratoryjne OB, CRP;
- RTG stawów rąk i stóp (co 6-12 msc. przez pierwsze kilka lat trwania choroby);
- MRI/lub USG stawów z oceną przepływu naczyniowego w błonie maziowej.

Poniżej zaprezentowano skale kliniczne do oceny aktywności RZS.

Tabela 3 Skale kliniczne do oceny aktywności RZS [8]

Skala	Składowe	Interpretacja wyniku
1. DAS (<i>disease activity score</i>)	<p>W praktyce klinicznej zwykle używa się wskaźnika DAS28, uwzględniającego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczbę obrzękniętych stawów, • Liczbę bolesnych stawów, • OB lub CRP, • Ogólną ocenę aktywności choroby (skala VAS) 	<p>Zakres możliwych wartości:0-9, Ocena aktywności choroby: <2,6 pkt: remisja</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤3,2-aktywność mała • >3,2 i ≤5,1-aktywność umiarkowana • >5,1-aktywność duża <p>Ocena odpowiedzi na leczenie: dobra-zmiana aktywności o ≥1,2 i aktywności umiarkowana - zmiana o 0,6 i <1,2 i aktywność mała i umiarkowana albo zmiana o ≥1,2 i aktywność duża i umiarkowana</p> <p>Brak odpowiedzi-zmiana 0 <0,6 albo o <1,2 i aktywność duża</p>
2. SDAI (<i>simplified disease activity</i>)	Uwzględnia te same stawy co DAS28	Zakres możliwych wartości 0,1-86

Skala	Składowe	Interpretacja wyniku
index)	Wartość SDAI=liczba bolesnych stawów +liczba obrzękniętych stawów +ogólna ocena aktywności choroby przez badającego wg skali VAS (0-10cm) +ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta wg skali VAS (0-10cm) +stężenie CRP (0,1-10 mg/dl)	Ocena aktywności choroby: <ul style="list-style-type: none"> • $\leq 3,3$-remisja • ≤ 11-aktywność mała • > 11 i ≤ 26-aktywność umiarkowana • > 26-aktywność duża Ocena odpowiedzi na leczenie: duża poprawa-zmiana o > 21 Poprawa umiarkowana - zmiana o 10-21 Brak zmiany -zmiana o ≤ 9
3	CDAI (clinical disease activity index) Identyczny jak SDAI, poza tym , że uwzględnia CRP	Zakres możliwych wartości 0,1-76 Ocena aktywności choroby: <ul style="list-style-type: none"> • $\leq 2,8$-remisja • ≤ 10 -aktywność mała • > 10 i ≤ 22-aktywność umiarkowana • > 22-aktywność duża
4	Kryteria remisji wg ACR/EULAR	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba bolesnych stawów ≤ 1 • Liczba obrzękniętych stawów ≤ 1 • ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta wg skali VAS lub Likierca (0-10) ≤ 1 • stężenie CRP (mg/dl) ≤ 1 albo SDAI $\leq 3,3$ Do stosowania w badaniach klinicznych

4.1.7. Rokowanie [8]

U $> 70\%$ chorych z czynnym z seropozytywnym RZS zajmującym wiele stawów w ciągu 2 lat od początku choroby dochodzi do uszkodzenia stawów. W ciągu 5 lat, około 25% leczonych chorych osiąga remisję pozwalającą na zaprzestanie stosowania DMARDs. Jednak u około połowy tych pacjentów dochodzi do wznowy choroby i konieczności powrotu do leczenia. Po 5 latach trwania choroby, zdolność do pracy traci około 50%, natomiast po upływie 10 lat prawie 100%. W porównaniu do populacji ogólnej, pacjenci z RZS żyją o około 7 lat krócej.

4.2. Wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych leczenia dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przeprowadzono wyszukiwanie literatury. Zidentyfikowano 1 aktualne polskie wytyczne oraz 8 zagranicznych wytycznych (NICE, NHS, EULAR, ACR, SIGN,

BSR/BHPR, CRA,GSR). Szczegółowe informacje na temat poziomów rekomendacji (dowodów) i siły dowodów dla wytycznych SIGN, CRA zamieszczono w załączniku w rozdziale 10.

4.2.1. Wytyczne polskie [11]

Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów z 2012 roku opracowane na podstawie rekomendacji Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ACR) i Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR). Leczenie farmakologiczne dotyczący stosowania syntetycznych oraz biologicznych *DMARDs* i glikokortykosteroidów (GKS). Wyróżnia się 3 fazy leczenia:

- **I faza:** postępowanie po ustaleniu rozpoznania: 1) u chorych bez przeciwwskazań do stosowania MTX należy podawać lek w dawkach 20-30 mg/tydzień z GKS lub bez nich; 2) u chorych z przeciwwskazaniami do MTX lub nietolerancją MTX należy podać leflunomid lub sulfasalazynę, lub domięśniowe preparaty soli złota, z GKS lub bez nich; 3) kontynuowanie leczenia w przypadku jego skuteczności; 4) w przypadku niepowodzenia zastosowanego leczenia należy przejść do fazy II.
- **II faza:** po niepowodzeniu I fazy rozpoczyna się leczenie pierwszym lekiem biologicznym, w tym przypadku wyodrębnia się chorych z czynnikami złej prognozy i bez takich czynników; 1) chorzy z czynnikami złej prognozy powinni być leczeni lekiem biologicznym w skojarzeniu z syntetycznymi *DMARDs*; 2) chorzy bez czynników złej prognozy powinni mieć zastosowany drugi syntetyczny *DMARD* lub leczenie skojarzone z GKS lub bez nich; 3) w przypadku niepowodzenia leczenia należy przejść do fazy III;
- **III faza:** niepowodzenie leczenia fazy II (niepowodzenie leczenia pierwszym lekiem biologicznym) należy zastosować drugiego inhibitora TNF lub abataceptu, lub rytuksymabu, lub tocilizumabu. Należy zaznaczyć, iż leki biologiczne powinny być zastosowane w skojarzeniu z syntetycznymi *DMARDs*.

W przypadku opornego na leczenie, ciężkiego RZS lub przeciwwskazań do stosowania leków biologicznych albo syntetycznych *DMARDs* należy rozważyć zastosowanie azatiopryny lub cyklosporyny A (wyjątkowo cyklofosfamid), jednak należy pamiętać o ich toksyczności.

4.2.2. Zagraniczne wytyczne

4.2.2.1. Wytyczne ACR 2008/2012 [12, 13]

Zalecenia *American College of Rheumatology* z 2012 roku stanowią aktualizację wytycznych ACR z 2008. Zgodnie z opinią amerykańskich ekspertów ds. reumatologii głównym celem leczenia jest uzyskanie remisji choroby lub niskiej aktywności choroby, gdzie zaleca się zastosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ang. *DMARDs*) lub lek biologiczny.

- U pacjentów ze wczesnym RZS (czas trwania < 6 msc.) zaleca się podawanie *DMARDs* w monoterapii zarówno dla niskiej jak i średniej aktywności choroby lub wysokiej aktywności choroby z brakiem niekorzystnych czynników prognostycznych (poziom wiarygodności A-C). U pacjentów z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi rekomenduje się zastosowanie leków biologicznych inhibitorów TNF w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (poziom wiarygodności A i B). Infliksymab jest zalecany wyłącznie w połączeniu z MTX.
- Chorzy ustabilizowana postacią RZS trwająca ≥ 6 mies. lub spełniająca kryteria ACR z 1987 roku:
 - 1) Rozpoczęcie i zmiana leczenia *cDMARDs*: Jeśli po 3 miesiącach monoterapii *cDMARD* (u pacjentów bez złych rokowań prognostycznych) stan chorego ulega pogorszeniu rekomenduje się podanie metotreksatu, hydroksochlorochiny lub leflunomidu (poziom wiarygodności A oraz B). Jeśli po 3 miesiącach podawania pacjentowi MTX w monoterapii lub MTX w połączeniu z *DMARD*, stopień aktywności choroby nie ulega zmianie rekomenduje się dodanie lub połączenie z innym *cDMARDs* niż metotreksat (poziom wiarygodności B i C).
 - 2) Zmiana z *cDMARDs* na leki biologiczne: Jeśli pacjent ma umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby po 3 miesiącach monoterapii metotreksatem lub w połączeniu z *cDMARD*, jako terapię alternatywną rekomenduje się dodanie lub zmianę na biologiczne leki i-TNF, abatacept lub rytuksymab (poziom wiarygodności A-C). Jeśli po 3 miesiącach intensywnej terapii *cDMARDs* w połączeniu lub zastosowaniu innego leku *DMARD*, stopień aktywności choroby pacjenta nie ulega zmianie rekomenduje się dodanie lub zmianę na lek z grupy i-TNF (poziom wiarygodności C).
 - 3) Zmiana pomiędzy lekami biologicznego ze względu na utratę lub brak korzyści z leczenia: Jeśli pacjent nadal ma umiarkowaną lub

wysoką aktywność choroby po 3 miesiącach terapii lekami i-TNF i jest to spowodowane brakiem lub utratą korzyści z terapii rekomendowana jest, zmiana na inny lek z grupy i - TNF lub inny i - TNF o innym mechanizmie działania jest zalecana (poziom wiarygodności B i C). Jeśli pacjent nadal ma umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby po 6 miesiącach stosowania TNF o innym mechanizmie działania niż i-TNF i jest to wynikiem braku lub utraty korzyści z leczenia zaleca się zmianę na inny TNF o innym mechanizmie działania niż i-TNF (poziom wiarygodności B i C).

- 4) Zmiana pomiędzy lekami biologicznymi ze względu na szkodliwe działanie lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych: Jeśli pacjent ma wysoką aktywność choroby po nieudanej terapii lekami z grupy i-TNF z powodu wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego, zaleca się zmianę na inny lek TNF o innym mechanizmie działania niż i-TNF (poziom wiarygodności C). Jeśli pacjent ma umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby po niepowodzeniu leczeniem lekami i-TNF z powodu wystąpienia poważnych lub innych niż poważnych zdarzeń niepożądanych rekomenduje się zmianę na inny TNF o innym mechanizmie działania niż i-TNF lub inny i-TNF (poziom wiarygodności C).

4.2.2.2. Wytyczne EULAR 2010/2013 [14, 15]

Zgodnie z wytycznymi EULAR leczenie *DMARDs* należy rozpocząć natychmiast po zdiagnozowaniu u pacjenta RZS. Leczenie powinno być ukierunkowane na osiągnięcie celu remisji lub niskiej aktywności choroby u każdego pacjenta.

- Metotreksat powinien być stosowany w pierwszej fazie leczenia u pacjentów z aktywnym RZS;
- W przypadku przeciwwskazań do MTX lub jego nietolerancji, zaleca się włączenie do leczenia sulfasalazyny lub leflunomidu;
- U pacjentów wcześniej nie leczonych *DMARDs* bez względu na dodanie glikokortykoidów, rekomenduje się podanie syntetycznych *DMARD* w monoterapii lub w terapii skojarzonej;
- Niskie dawki glikokortykosteroidów, należy wziąć pod uwagę jako część strategii leczenia początkowego (w połączeniu z jednym lub kilkoma syntetycznymi *DMARDs*) przez okres do 6 miesięcy. Jednak należy ograniczać ich stosowanie tak szybko jak to jest możliwe klinicznie;
- Jeśli cel leczenia u pacjentów bez złego rokowania choroby nie został osiągnięty przy terapii *DMARDs*, należy zmienić terapię na inny syntetyczny *DMARDs*, w przypadku kiedy u chorego są obecne zie

czynniki prognostyczne należy zalecać się zastosowanie biologicznych *DMARD*;

- U pacjentów, którzy niewystarczająco odpowiedzieli na leczenie MTX i /lub inną terapią z zastosowaniem syntetycznych *DMARD* (z lub bez glikokortykosteroidów) należy rozpocząć leczenie MTX z inhibitorami TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, Infliksymab, biofarmaceutyki) lub abataceptem lub tocilizumabem lub w pewnych okolicznościach z rytuksymabem (chłoniak, choroby demielinizacji);
- Jeśli leczenie pierwszym biologicznym *DMARD* nie powiodło się, pacjenci powinni być leczeni z innym biologicznym *DMARD*, lub jeśli terapia pierwszym inhibitorem TNF nie powiodła się, pacjenci mogą otrzymać inny inhibitor TNF lub lek biologiczny o innym sposobie działania;
- Tofacitinib może być rozważany jeśli terapia lekami biologicznymi nie powiodła się;
- Jeżeli pacjent jest w trwałej remisji po zredukowaniu dawek glikokortykosteroidów, można rozważyć zredukowanie dawek biologicznych *DMARDs*, zwłaszcza jeśli leczenie to jest połączone z syntetycznymi *DMARD*;
- W przypadku długoterminowej, trwałej remisji, należy ostrożnie zmniejszać dawki syntetycznych *DMARD*.
- Według EULAR tocilizumab może być podawany zarówno w skojarzeniu jak i w monoterapii.

4.2.2.3. Wytyczne NICE [16, 17, 18, 19, 20]

W wytycznych NICE 2012 przedstawiono rekomendacje dla tocilizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego (IV) w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS. Wskazanie stanowi skojarzenie tocilizumabu z metotreksatem w przypadku jeśli stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami *DMARDs* i jest stosowany zgodnie z wytycznymi dla TNF (adalimumab, etanercept oraz infliksymab) lub jeśli odpowiedź na leczenie *DMARDs* i TNF jest niewystarczająca oraz istnieją przeciwwskazania do stosowania rytuksymabu, a tocilizumab stosowany jest zgodnie z wytycznymi dla inhibitora TNF lub jeśli wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie jednym lub kilkoma inhibitorami TNF lub rytuksymabem [16].

Ponadto, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną inhibitory TNF- α : adalimumab, etanercept i infliksymab rekomenduje się w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS, którzy nie odpowiedzieli na leczenie 2 lekami *DMARDs* (o ile nie było przeciwwskazań), a także z aktywnym RZS (DAS28 > 5,1) [17].

Certolizumab pegol jest zalecany do ewentualnego leczenia dla osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których odnotowano niewystarczającą odpowiedź na leczenie metotreksatem lub innym DMARD [18].

Zgodnie z wytycznymi NICE dla golimumabu oraz abataceptu, są one rekomendowane w leczeniu dorosłych pacjentów z RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami DMARDs, w tym MTX. Zaznaczając, iż jest on stosowany zgodnie z opisem leczenia innymi inhibitorami TNF. Oba leki podawane są w skojarzeniu z metotreksatem. [19, 20].

4.2.2.4. Wytyczne NHS 2013 [68]

Standardowa terapia obejmuje sole złota, hydroksychlorochinę, sulfasalazynę, penicilaninę, azatrioprynę, metotreksat lub leflunamid. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub nietolerancji na przynajmniej na 2 cDMARD trwającej co najmniej 6 miesięcy wprowadza się leczenie biologiczne. Jeśli pacjent może przyjmować leki w postaci podskórnej w I linii leczenia otrzymuje adalimumab lub etanercept. Dożylnie podawany jest infliksymab. bDMARDs należy podawać jednocześnie z cDMARD (w tym metotreksat). Przy uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie po 3 msc. zaleca się kontynuowanie leczenia i monitorowanie co 3 msc. w pierwszym roku, a następnie co 6 msc. w kolejnych latach. Po 12 msc. należy rozważyć zmniejszenie dawki lub liczby podań. Przy częściowej lub braku odpowiedzi zaleca się zmianę na alternatywny lek biologiczny. W II linii leczenia zamiana etanerceptu na adalimumab lub odwrotnie. W przypadku braku odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi na leczenie na infliksymab zaleca się przejście na etanercept podawany w postaci podskórnej. Podkreśla się brak racjonalnych podstaw do zamiany infliksymabu na adalimumab i odwrotnie. W III linii leczenia zaleca się podawanie rytukymabu wraz z metatreksatem. Jeśli po 6 msc. obserwuje się adekwatną odpowiedź na leczenie można kontynuować leczenie rytuksymabem. W IV linii leczenia zalecany jest infliksymab w zwiększonych dawkach lub wszystkie inne leki biologiczne.

4.2.2.5. Wytyczne CRA 2012 [21]

Wytyczne kanadyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego (*Canadian Rheumatology Association*) składają się z 26 punktowej strategii postępowania w RZS. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego.

- Leczenie glikokortykosteroidami: GKS mogą być podawane: doustnie, domięśniowo lub dostawowo mogą być dodawane do leczenia lekami *DMARDs* jako część strategii leczenia początkowego. Glikokortykosteroidy należy stosować możliwie w jak najniższej dawce i zredukować ich stosowanie tak szybko jak to klinicznie możliwe (poziom dowodów: I, IV; siła A i D).
- Leczenie *DMARDs* i MTX: u pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony maziowej należy jak najszybciej podać *DMARDs*. Metotreksat powinien być lekiem zalecanym jako pierwszy w leczeniu RZS chyba, że istnieje przeciwwskazanie do jego stosowania (poziom dowodów I; siła A). MTX w skojarzeniu z tradycyjnych *DMARDs* należy rozważyć, szczególnie u pacjentów z ze złym rokowaniem oraz u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na monoterapię (poziom dowodów: I, siła B). Leczenie skojarzone leflunomidu i MTX powinno być stosowane z dużą ostrożnością, gdyż wiąże się z wysoką toksycznością m.in. zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia wątroby (poziom dowodów: I; siła A).
- Leczenie lekami biologicznymi: u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie *DMARDs* definiowaną jako stopień choroby od umiarkowanego do ciężkiego) rekomenduje się podanie leków biologicznych. Terapia inhibitorami TNF rekomendowana jest u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie *DMARDs*. Abatacept i tocilizumab zaleca się w leczeniu pacjentów z RZS po niewystarczającej odpowiedzi na terapię *DMARDs* lub terapię inhibitorami TNF. Rytuksymab jest zalecany do leczenia pacjentów z dodatnim czynnikiem reumatoidalnym po nieodpowiedniej odpowiedzi na *DMARDs* lub terapię inhibitorami TNF (poziom dowodów: I; siła A). U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie inhibitorami TNF zalecana jest zmiana na inny inhibitor TNF lub zmiana na inny lek biologiczny o innym mechanizmie działania (abatacept, rytuksymab tocilizumab), lub dodanie MTX (lub innego *DMARDs*), gdy inhibitor TNF był stosowany w monoterapii (poziom dowodów: I, II; siła B).

4.2.2.6. Wytyczne SIGN 2011 [22]

Według wytycznych SIGN 2011 (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) w celu złagodzenia objawów choroby można zastosować niskie dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (poziom rekomendacji B). Jednak należy dążyć do zmniejszać ich dawek na ile to możliwe lub wycofać w przypadku gdy zostanie osiągnięta dobra odpowiedź na leczenie *DMARDs* (poziom rekomendacji B). Niskie dawki doustnych kortykosteroidów w skojarzeniu z *DMARDs* zaleca się w celu zmniejszenia objawów

i ograniczenia zmian radiologicznych (poziom rekomendacji A). W celu kontroli objawów choroby należy zastosować leczenie DMARDs (poziom rekomendacji B). SIGN rekomenduje stosowanie metotreksatu i sulfasalazyny jako leków pierwszego wyboru ze względu na bardziej korzystną ich skuteczność i profil toksyczności (poziom rekomendacji A). U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na początkowe leczenie DMARDs zaleca się bardziej stosowanie terapii kombinowanej (skojarzeniowej) niż monoterapii z wykorzystaniem leków z grupy DMARDs (poziom rekomendacji A).

4.2.2.7. Wytyczne BSR i BHPR [23]

Zgodnie z zaleceniami ekspertów brytyjskich terapia lekami biologicznymi rekomendowana jest u dorosłych pacjentów z czynną postacią RZS (DAS28>3,2) z ≥ 3 obrzękniętymi lub tkliwymi stawami, którzy zostali poddani przynajmniej 2 razy leczeniu lekami DMARDs w tym metotreksatem. Podawanie leków biologicznych może być kontynuowane tylko wtedy, gdy istnieją dowody odpowiedniej odpowiedzi na leczenie po pierwszej 6 miesięcy ciągłej terapii. Odpowiednia odpowiedź na leczenie jest określana jako dobra lub umiarkowana wg EULAR.

4.2.2.8. Wytyczne GSR [72]

Wytyczne Niemieckiego Towarzystwa Reumatologicznego oparte są na rekomendacji EULAR. Metotreksat powinien być stosowany jako pierwszy cDMARDs w leczeniu aktywnej postaci RZS [92,9% poziom rekomendacji wg. ekspertów]. W przypadku gdy metotreksat nie może zostać zastosowany w pierwszej linii leczenia należy rozważyć terapię innymi cDMARDs np. sulfasalazyna lub leflunomid [78,6% poziom rekomendacji wg. ekspertów]. Glikokortykosteroidy powinny być podawane w połączeniu z cDMARDs [100% poziom rekomendacji wg. ekspertów]. Po niepowodzeniu leczenia cDMARDs w monoterapii lub w połączeniu należy rozważyć zastosowanie leczenia bDMARDs [100% poziom rekomendacji wg. ekspertów]. U pacjentów z aktywnym RZS, u których nie powiodło się leczenie inhibitorem TNF (jako pierwszy lek biologiczny) należy zmienić terapię na inny inhibitor: abatacept, rytuksymab lub tocilizumab [100% poziom rekomendacji wg. ekspertów]. W przypadku opornej postaci RZS lub przeciwwskazania do wcześniej wymienionych strategii leczenia zastosowanie innych DMARDs i immunoterapii należy uznać za stosowane [92,3% poziom rekomendacji wg. ekspertów].

5. Charakterystyka ocenianej interwencji

5.1. Opis świadczenia [3]

5.1.1. Mechanizm działania

Tocilizumab jest humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem IgG1 skierowanym przeciwko receptorowi IL-6, należy do leków immunosupresyjnych. Wykazano, że hamuje on 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 istotną rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.

5.1.2. Wskazanie

Wskazanie do stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) obejmuje leczenie 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.

5.1.3. Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Wszyscy chorzy leczeni produktem RoActemra powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

Zalecana dawka leku wynosi 162 mg podskórnice raz w tygodniu.

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące zmiany podawania produktu RoActemra z formy farmaceutycznej dożylniej na podskórną w stałej dawce. Podawanie leku należy kontynuować w odstępach co tygodniowych.

Pacjenci, u których zmieniono sposób podawania z dożylnego na podskórny, muszą przyjąć pierwszą, podawaną podskórnie dawkę zamiast zaplanowanej dawki dożylniej pod kontrolą lekarza.

W przypadku pominięcia dawki leku RoActemra podawanego cotygodniowo podskórnie w ciągu 7 dni od zaplanowanego dnia podania dawki, należy go pouczyć o konieczności przyjęcia leku w kolejnym zaplanowanym dniu. Jeśli pacjent pominie dawkę leku RoActemra podawanego podskórnie o drugi tydzień w ciągu 7 dni od dnia zaplanowanej dawki, należy go pouczyć o konieczności natychmiastowego przyjęcia pominiętej dawki i przyjęcia kolejnej dawki leku w kolejnym planowanym dniu. Jeśli pacjent pominie dawkę produktu RoActemra podawanego cotygodniowo podskórnie w ciągu 7 dni od zaplanowanego dnia podania dawki, należy go pouczyć o konieczności przyjęcia leku w kolejnym zaplanowanym dniu. Jeśli pacjent pominie dawkę leku RoActemra podawanego podskórnie co drugi tydzień w ciągu 7 dni od dnia zaplanowanej dawki, należy go pouczyć o konieczności natychmiastowego przyjęcia pominiętej dawki i przyjęcia kolejnej dawki leku w kolejnym planowanym dniu.

Tabela 4 Wskazania dla szczególnych grupy pacjentów stosujących produkt RoActemra®

Subpopulacja	Badania dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności/zalecenia
Pacjenci w podeszłym wieku	Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek	Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. RoActemra nie była przebadana u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Czynność nerek powinna uważnie monitorowana w tej grupie pacjentów.
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby	RoActemra nie została przebadana w tej grupie pacjentów
Dzieci i młodzież	RoActemra podawana w postaci podskórnej nie jest zalecana do stosowania u dzieci poniżej 18 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności

5.1.4. Przeciwwskazania

Stosowanie leku RoActemra® jest przeciwwskazane przy nadwrażliwości którąkolwiek substancję pomocniczą, tj. sacharoza, polisorbitat 80, disodu fosforan dwunastowodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny oraz w przypadku wystąpienia czynnych, ciężkich zakażeń.

5.1.5. Informacje dotyczące rejestracji leku RoActemra®

Tabela 5 Dane rejestracyjne dla produktu RoActemra®

Informacje	Dane na temat produktu RoActemra®
Nazwa handlowa	RoActemra®
Substancja czynna	Tocilizumab
Pośtać farmaceutyczna	roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Droga podania	Podskórnice (s.c.)
Postać leku	roztwór w kolorze od bezbarwnego do białozółtego
Zawartość opakowania	RoActemra® 162 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Numer dopuszczenia do obrotu	EU/1/08/492/007 roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Grupa farmakoterapeutyczna	leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin
Kod ATC	L04AC07
Data dopuszczenia do obrotu	16 stycznia 2009 r. (TOC i.v.) 23 kwiecień 2014 r. (TOC s.c.)
Podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu	Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Wielka Brytania

Dnia 16 stycznia 2009 r. produkt RoActemra® (tocilizumab) podawany dożylnie (i.v.) otrzymała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w krajach Unii Europejskiej.

W dniu 23 kwietnia 2014 roku Komitet ds. Produktów Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków wydał pozytywną opinię dotyczącą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego RoActemra® (162 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 4 amp.-strz) 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 (informacja podana do wiadomości publicznej 28 kwietnia 2014 r.) [71].

W dniu 8 stycznia 2010 roku lek Actemra® (tocilizumab) podawany dożylnie (i.v.) w został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych przed FDA 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 (DMARDs). Ponadto, w dniu 21 października 2013 roku Agencja Żywności i Leków zatwierdziła produkt leczniczy Actemra® podawany podskórnie (s.c.) zawierający tocilizumab w dawce 162 mg/0,9 ml [24, 25].

5.2. Rekomendacje refundacyjne dla leku RoActemra®

Przegląd rekomendacji refundacyjnych (europejskich i światowych) przeprowadzono na stronach agencji: AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [26], CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) [27], NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [28], SMC (Scottish Medicines Consortium) [29], PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [30], PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) [31], IRF (Institute for Rational Farmakoterapi) [64]. W przypadku nie odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dla leku RoActemra® podawanej w postaci podskórnej zostaną przedstawione rekomendacje dla tocilizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego.

5.2.1. Rekomendacje polskie (AOTM)

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady oraz Prezesa AOTM odnoszących się do zastosowania leku RoActemra® w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS).

Tabela 6 Stanowiska Rady oraz Prezesa AOTM w sprawie zastosowania produktu RoActemra® w leczeniu RZS

Nr rekomendacji/data	Rekomendacja
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/4/2010 15 lutego 2010 r. [32]	<i>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem, że koszt leczenia nie będzie wyższy niż koszt „terapii inicjującej” w leczeniu RZS, na okres dwóch lat, po których podmiot odpowiedzialny przedstawi dane dotyczące bezpieczeństwa leku.</i>
Rekomendacja nr 9/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	<i>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®)</i>

Nr rekomendacji/data	Rekomendacja
15 lutego 2010r. [33]	w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia", jako świadczenia gwarantowanego."
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 109/2011 19 grudnia 2011 r. [34]	<u>Rada Konsultacyjna 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 tocilizumabem do poziomu ceny terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.</u>
Rekomendacja nr 93/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych 19 grudnia 2011 r. [35]	<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.</u>
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 108/2011 19 grudnia 2011 r. [36]	<u>Rada Konsultacyjna 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.</u>
Rekomendacja nr 92/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych 19 grudnia 2011 r. [37]	<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.</u>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2012 30 października 2012 r. [38]	<u>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”. <u>Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.</u></u>
Rekomendacja nr 100/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych 30 październik 2012 r. [39]	<u>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”. <u>Jednocześnie przychylając się do stanowiska Rada Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego.</u></u>

Należy podkreślić, iż wszystkie ww. stanowiska Rady i rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie stosowania leku RoActemra® w leczeniu RZS oparte zostały na przedstawionych przez Wnioskodawcę analizach farmakoekonomicznych

w których uwzględniano produkt leczniczy RoActemra® podawany w postaci dożylniej (i.v.)

5.2.2. Rekomendacje zagraniczne

W przypadku odnalezienia więcej niż jednej rekomendacji dla tego samego wskazania, wydanych przez tę samą instytucję, uwzględniano rekomendację aktualnie obowiązującą. Zidentyfikowano 7 zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania tocilizumabu w leczeniu RZS. Wszystkie aktualne rekomendacje zagraniczne (NICE 2012, HAS 2009/2013, SMC 2012, PBAC 2010, CADTH 2011, PTAC 2011/2014, IRF 2009) były pozytywne. Przedstawione poniżej rekomendacje zostały podobnie jak stanowiska AOTM oparte na podstawie analiz farmakoeconomicznych, które analizowano na podstawie dostępnych dowodów naukowych (produkt leczniczy RoActemra® podawany w postaci dożylniej (i.v.)).

Wszystkie pozytywne rekomendacje zagraniczne opierały się na wynikach badań klinicznych, większość instytucji brała również pod uwagę wyniki analiz ekonomicznych. Zestawienie zidentyfikowanych rekomendacji refundacji zestawiono tabelarycznie poniżej

.

Tabela 7 Rekomendacje zagraniczne dla produktu RoActemra®

Organizacja	Kraj/rok	Rekomendacja (P/N)	Uzasadnienie/wskazanie
NICE [16]	Anglia/ Luty 2012	P	Tocilizumab w z skojarzeniu z metotreksatem jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby lub w leczeniu RZS u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco na leczenie DMARDs i inhibitorami czynnika martwicy nowotworu oraz mają przeciwwskazania do stosowania rytuksymabu.
HAS [40, 69]	Wzrzesień 2009/grudzień 2013* Francja	P	W 2009 roku Komitet Przeglądu i Oceny rekomenduje produkt RoActemra® w skojarzeniu z metotreksatem 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 doychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami DMARDs lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu lub może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana. W 2013 roku zaktualizowano dowody naukowe dla RoActemry w leczeniu RZS, gdzie ponownie wydano pozytywną rekomendację dla stosowania RoActemry w monoterapii.
SMC [41]	10 sierpień 2012/ Szkocja	P	Tocilizumab jest rekomendowany w monoterapii w leczeniu pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie tolerują metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie lub u pacjentów u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dołączającego leczenia jednym lub kilkoma lekami DMARDs lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF).
PBAC [42, 43]	Marzec 2010 i lipiec 2013/ Australia	P	PBAC 2010 zaleca zmianę zalecanej metody leczenia na stosowanie tocilizumabu w pierwszej linii leczenia ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów, niezależnie czy jest stosowany w monoterapii czy w skojarzeniu z metotreksatem. PBAC 2013: odrzuca wniosek o utworzenie nowego wskazania dla tocilizumabu (leczenie pacjentów z ciężkim RZS, u których stwierdzono niewystarczającą

Organizacja	Kraj/rok	Rekomendacja (P/N)	Uzasadnienie/wskazanie
			<p>odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia DMARDs (w tym metotreksatem) lub w przypadku nietolerancji metotreksatu w dawce 7,5 mg tygodniowo. PBAC rekomenduje stosowanie tocilizumabu w przypadku przeciwwskazania lub nietolerancji metotreksatu.</p>
PTAC [44,70]	Listopad 2011./kwiecień 2014 Nowa Zelandia	P	<p>PTAC (2011) rekomenduje stosowanie tocilizumabu w leczeniu RZS u pacjentów u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia lekami DMARDs lub przynajmniej jednym inhibitorem czynnika martwicy nowotworu (TNF). Od 1 lipca 2014 r propozycja rozszerzenia wskazanania dla tocilizumabu: leczenie dorosłych pacjentów z ciężkim RZS, którzy nie tolerują leczenia metotreksatem lub nie odpowiedzieli na terapię cyklosporyną lub leflunomidem.</p>
CADTH [45]	Listopad 2010/ Kanada	P	<p>CADTH rekomenduje stosowanie tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem lub innymi DMARDs u pacjentów z RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami DMARDs lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF). Tocilizumab w monoterapii powinien być stosowany u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie metotreksatem lub go nie tolerują.</p>
IRF [64]	Kwiecień 2009/ Dania	P	<p>Lek jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów od umiarkowanej do ciężkiej postaci RZS, którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź na leczenie jednym lub więcej DMARDs lub antagonistami TNF. Leczenie Roactemra zwykle połączone z metotreksatem, ale może też być stosowany w monoterapii. IRF stwierdza, że antagonisty TNF wciąż są pierwszym lekiem z wyboru wśród biologicznych leków przeciwreumatycznych. Roactemra jest obiecującą alternatywą, ale nie powinna rozważana jako drugi lek z wyboru.</p>

Rekomendacja pozytywna, Nierekomendacja negatywna, *decyzja podtrzymująca wcześniejszą opinię Komitetu Przejrzystości „COMMISSION DE LA TRANSPARENCE”



[REDACTED]

6. Alternatywne świadczenia

6.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTM komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [53].

Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [54].

Według polskich „Zaleceń postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w reumatoidalnym zapaleniu stawów” [11]:

- U chorych, u których odpowiedź na leczenie metotreksatem (MTX) i/lub innymi syntetycznymi DMARDs w połączeniu z glikokortykosteroidami (GKS) albo bez GKS jest niedostateczna, powinno się rozpocząć leczenie biologicznym DMARDs (tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab, abatacept, tocilizumab). Aby zwiększyć skuteczność, inhibitor czynnika martwicy nowotworu (TNF) powinien być stosowany w skojarzeniu z MTX lub innym DMARDs, jeśli MTX jest przeciwwskazany. Adalimumab, etanercept i tocilizumab mogą być wyjątkowo stosowane w monoterapii.
- Chorzy na RZS, którzy nie zareagowali na leczenie pierwszym inhibitorem TNF, powinni otrzymać inny inhibitor TNF lub abatacept, lub rytuksymab, lub tocilizumab.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [1] tocilizumab w postaci dożylniej (3 wielkości opakowań produktu leczniczego *RoActemra*[®], koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji 20 mg/ml: 1 fiol. A 10 ml; 1 fiol. A 20 ml; 1 fiol. A 4 ml) został objęty refundacją od stycznia 2013 roku, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS)

o przebiegu agresywnym”, w ramach którego refundowane są leki biologiczne (tocilizumab oraz certolizumab pegol) jako opcja terapeutyczna w ramach pierwszej albo kolejnych linii leczenia biologicznego, alternatywnie do programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” [5].

Ponadto, należy podkreślić, że oceniana interwencja jest inną formą podania obecnie stosowanego produktu leczniczego RoActemra® w podaniu dożylnym. Forma podskórna tocilizumabu umożliwi wygodniejsze podanie leku, a także skrócić czas jego podania, co może wymiernie wpłynąć na ogólną jakość życia chorych, a także na zmniejszenie kosztów związanych z hospitalizacją chorego. Substancja czynna (tocilizumab) jest taka sama, postaci leku różnią się substancjami pomocniczymi umożliwiającymi podanie podskórne.

Podsumowując, uznano, że dla leku RoActemra® w postaci podskórnej (s.c.) komparatorem jaki będzie rozpatrywany w analizie HTA będzie lek RoActemra® w postaci dożylnej (i.v.), stanowiący aktualną praktykę kliniczną, finansowany ze środków publicznych. Wybór komparatora został potwierdzony przez eksperta medycznego [REDACTED]

Charakterystyka i stan finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych zamieszczono w załączniku 11.1.

7. Efekty zdrowotne

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [53] ocenianymi punktami końcowymi w analizie klinicznej powinny być efekty zdrowotne istotne z klinicznego punktu widzenia.

W materiałach zamieszczonych na stronach agencji EMA (*Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis 05 December 2011 CPMP/EWP/556/95 Rev. 2*) [63] do głównych punktów końcowych zaliczono liczbę obrzękniętych stawów (>28 stawów); liczba bolesnych stawów (>28 stawów); aktywność choroby oceniana przez chorego lub lekarza oraz dolegliwości bólowe ocenione za pomocą skali VAS; ocena fizyczna oceniana za pomocą skali HAQ lub AIMS; ocena stanu zapalenia (np. OB, białko C-reaktywne); zmiany radiologiczne (np. nadżerki, zwężenie szpar stawowych np. metodą Sharpa).

Zgodnie z zaleceniami EULAR/ACR dotyczącymi monitorowania aktywności procesu w badaniach klinicznych w ocenie objawów i aktywności choroby powinno się wsiąść pod uwagę m.in. takie miary jak aktywność choroby wg DAS28, odpowiedź na leczenie ACR (ACR 20, ACR 50, ACR 70) lub odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR (odpowiedź dobra, umiarkowana, brak odpowiedzi) oraz kryteria remisji wg ACR/EULAR.

W odnalezionych próbach klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR 20/50/70;
- remisja choroby wg wskaźnika DAS28;
- remisja choroby wg wskaźnika SDAI, CDAI;
- ocena stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI;
- zgony;
- działania niepożądane.

8. Typ badania

Do analizy głównej zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA, badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności posiadają badania III fazy z losowym przydziałem pacjentów do grup (badania typu RCT), przeprowadzone w schemacie grup równoległych, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostaną włączone badania RCT, które nie spełniają kryteriów włączenia do analizy głównej. Dodatkowo uwzględniano dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA.

9. Podsumowanie

Tabela 9 PICOS - tocilizumab

PICOS	
Populacja	Dorośli pacjenci z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARDs, w tym terapii metotreksatem lub leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF)
Interwencja	Tocilizumab s.c. w dawce 162 mg podawane raz w tygodniu. W skojarzeniu z MTX, a w przypadku nietolerancji MTX podawany w monoterapii
Komparator	Tocilizumab i.v.
Punkty końcowe	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR 20/50/70, remisja choroby wg wskaźników DAS28, SDAI, CDAI, ocena stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI, zgony, parametry laboratoryjne, działania niepożądane
Typ badania	Randomizowane badanie kontrolne (RCT)

10. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[Redacted]	Analiza problemu decyzyjnego
[Redacted]	Analiza problemu decyzyjnego
[Redacted]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia RZS w Polsce.

Data zakończenia analizy: maj 2014 r.

11. Załączniki

11.1. Charakterystyka i stan finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych

Poniżej zaprezentowano szczegółowe charakterystyki i stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych. Stan finansowania został przedstawiony zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem 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 [1].

11.1.1. Certolizumab [55]

11.1.1.1. Charakterystyka

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę certolizumabu.

Tabela 10 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (Certolizumab) [55]

Substancja czynna	Certolizumab
Grupa ATC	L04AB05 – Inhibitor TNF- α
Mechanizm działania	Wykazuje duże powinowactwo do ludzkiego TNF- α . Neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną postać ludzkiego TNF- α w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z certolizumabem powodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF- α i interleukiny-1 β (IL-1 β) w ludzkich monocytach. Certolizumab nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego in vitro nie wiąże dopełniacza i nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy in vitro w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, nie powoduje również degranulacji granulocytów obojętnochłonnych.
Wskazanie	Reumatoidalne zapalenie stawów: <ul style="list-style-type: none"> • Certolizumab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARDs), w tym na metotreksat, jest niewystarczająca; • w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.
Dawkowanie i sposób podania	Zalecana dawka początkowa wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde). W reumatoidalnym zapaleniu stawów, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu, następnie zalecana dawka podtrzymująca wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch.

Substancja czynna	Certolizumab
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne; Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA)

11.1.1.2. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną certolizumab.

Tabela 11 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających certolizumab

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w Programie Lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Certolizumabum pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp. - strzyk., 200 mg/ml, 2 amp.-strz.	1104.0, Certolizumab pegol	B.45.	bezpłatnie

11.1.2. Adalimumab [56]

11.1.2.1. Charakterystyka

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę adalimumab.

Tabela 12 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (Adalimumab) [56]

Substancja czynna	Adalimumab
Grupa ATC	L04AB04 – Inhibitor TNF- α
Mechanizm działania	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje jego biologiczną czynność, blokując interakcję z receptorami p55 i p75, obecnymi na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów
Wskazanie	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Adalimumab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca;

Substancja czynna	Adalimumab
	<ul style="list-style-type: none"> w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem; lek można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.
Dawkowanie i sposób podania	<p>Zalecana dawka wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia adalimumabem należy kontynuować podawanie metotreksatu. W czasie leczenia można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych. Odnośnie stosowania w skojarzeniu z innymi niż metotreksat lekami modyfikującymi przebieg choroby</p> <p>W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu. Podaje się go we wstrzyknięciu podskórnym.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <ul style="list-style-type: none"> Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne; Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA)

11.1.2.2. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną adalimumab.

Tabela 13 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających adalimumab

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w Programie Lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	1050.1, blokery TNF – adalimumab	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.47.	bezpłatnie

11.1.3. Golimumab [57]

11.1.3.1. Charakterystyka

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę golimumab.

Tabela 14 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (golimumab) [57]

Substancja czynna	Golimumab
Grupa ATC	L04AB06 – Inhibitor TNF- α
Mechanizm działania	Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami.
Wskazanie	<u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Golimumab w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany: <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami DMARD w tym MTX; W leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym ciężkim i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX.
Dawkowanie i sposób podania	Golimumab należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Golimumab należy podawać równocześnie z metotreksatem.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne; Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA)

11.1.3.2. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną golimumab.

Tabela 15 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających golimumab

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w Programie Lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1050.4, blokery TNF - golimumab	B.35.; B.33.; B.36	bezpłatnie
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1050.4, blokery TNF - golimumab	B.35.; B.33.; B.36	bezpłatnie

11.1.4. Etanercept [58]

11.1.4.1. Charakterystyka

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę etanercept.

Tabela 16 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (etanercept) [59]

Substancja czynna	Etanercept
Grupa ATC	L04AB01- Inhibitor TNF-a
Mechanizm działania	Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (med. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.
Wskazanie	<u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrheumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające. • Etanercept może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie; • Etanercept może być wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.
Dawkowanie i sposób podania	Zalecana dawka to 25 mg podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne; • Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA)

11.1.4.2. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną etanercept.

Tabela 17 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających etanercept

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w Programie Lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg, 4 amp.-strz. (+8 gazik.z alkoh.)	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatnie
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, 4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatnie
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatnie
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 (25mg/ml), 4 fiol. + 4amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatnie
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml, 4 fiol. (+4amp.-strz.+akces.)	1050.2, blokery TNF - etanercept	B.33.	bezpłatnie

11.1.5. Infliksymab [59]

11.1.5.1. Charakterystyka

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę infliksymab.

Tabela 18 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (Infliksymab) [59]

Substancja czynna	Infliksymab
Grupa ATC	L04AB02 – Inhibitor TNF- α
Mechanizm działania	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α – tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

Substancja czynna	Inflixymab
Wskazanie	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>Inflixymab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> W leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby DMARDs, w tym metotreksatem. w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs).
Dawkowanie i sposób podania	<p>Inflixymab w dawce 3 mg/kg mc. podawany w infuzji dożylniej. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni.</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Remicade wymaga równoczesnego podawania metotreksatu.</p> <p>Jeśli odpowiedź pacjenta nie jest odpowiednia lub po tym okresie odpowiedź zaniknie, należy rozważyć stopniowe zwiększenie dawki o około 1,5 mg/kg, do maksymalnej dawki 7,5 mg/kg, co 8 tygodni. Alternatywnie można rozważyć podawanie dawki 3 mg/kg, w odstępie co 4 tygodnie.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne; Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA)
Sposób finansowania	Lek finansowany w ramach programów lekowych „załączniki B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.”, poziom odpłatności bezpłatny dla pacjenta

11.1.5.2. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną infliksymab.

Tabela 19 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających infliksymab.

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w Programie Lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Infliximabum	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g, 1 fiol. A 20 ml	1050.3, blokery TNF - Infliksymab	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.;B.55.	bezpłatnie
Infliximabum	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1050.3, blokery TNF - Infliksymab	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.;B.55.	bezpłatnie

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w Programie Lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Infliximabum	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1050.3, blokery TNF – Infliksymab	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.	bezpłatnie

11.1.6. Abatacept [60]

11.1.6.1. Charakterystyka

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę abatacept.

Tabela 20 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (abatacept) [60]

Substancja czynna	Abatacept
Grupa ATC	L04AA24 – selektywny środek hamujący układ odpornościowy
Mechanizm działania	Abatacept wybiórczo moduluje kluczowy sygnał kostymulujący, konieczny dla pełnej aktywacji limfocytów T, wykazujących ekspresję CD28. Wyniki badań wskazują, że abatacept wpływa silniej na odpowiedź limfocytów T, niestykających się dotąd z żadnym bodźcem, niż na odpowiedź limfocytów T pamięci.
Wskazanie	<u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Abatacept, w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u pacjentów dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na dotychczasowe leczenie, z zastosowaniem co najmniej jednego leku (DMARDs), w tym metotreksatu lub inhibitora czynnika martwicy nowotworu alfa
Dawkowanie i sposób podania	Po podaniu dawki początkowej, lek należy podać po 2 i 4 tygodniach od pierwszego wlewu, a następnie co 4 tygodnie. Zalecana dawka leku podawana w 30-minutowym wlewie dożylnym) w zależności od masy ciała wynosi u pacjentów: <60 kg – 500 mg leku, ≥ 60 kg do ≤ 100 kg – 750 mg leku, > 100 kg – 1000 mg leku.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Ciężkie i niekontrolowane zakażenia, takie jak posocznica oraz zakażenia oportunistyczne
Sposób finansowania	lek aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce

11.1.6.2. Finansowanie

W chwili obecnej abatacept nie znajduje się na wykazie leków refundowanych w Polsce.

11.1.7. Rytuksymab [61]

11.1.7.1. Charakterystyka

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę rytuksymab.

Tabela 21 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (rytuksymab) [61]

Substancja czynna	Rytuksymab
Grupa ATC	L01X C02-przeciwciało monoklonalne
Mechanizm działania	Rytuksymab wiąże się wybiórczo z antygenem przeźbłonowym CD20 występującym na powierzchni prawidłowych oraz zmienionych nowotworowo limfocytów B i nieobecny na pozostałych komórkach. Rytuksymab powoduje śmierć komórek zawierających antygen CD20 a ponieważ komórki macierzyste limfocytów B są pozbawione antygeny CD20, populacja limfocytów B może zostać odbudowana po zakończeniu terapii.
Wskazanie	<u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Preparat w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów
Dawkowanie i sposób podania	Na 30 minut przed wlewami należy podać dożylnie 100 mg metyloprednizolonu w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew. Przed każdym wlewem produktu MabThera należy zawsze podać w premedykacji lek przeciwbólowy/przeciwgorączkowy (med. paracetamol) oraz lek przeciwhistaminowy (med. difenhydraminę). Cykl leczenia składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg. Zalecana dawka leku wynosi 1000 mg drogą infuzji dożylną, po czym po dwóch tygodniach podaje się drugą infuzję dożylną w dawce 1000 mg <u>I infuzja każdego cyklu leczenia</u> Zalecana początkowa szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz.; po pierwszych 30 minutach można ją zwiększać o 50 mg/godz. Co 30 minut do maksymalnie 400 mg/godz. <u>II infuzja każdego cyklu leczenia</u> Kolejne dawki można podawać w infuzji z początkową szybkością 100 mg/godz., którą można stopniowo zwiększać o 100 mg/godz. Co 30 minut do maksymalnie 400 mg/godz.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Czynne, ciężkie zakażenia Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.
Sposób finansowania	Lek finansowany w ramach programów lekowych „załączniki B.33.; B.12.”; poziom opłatności bezpłatny dla pacjenta

11.1.7.2. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną rytuksymab. Ponadto rytuksymab jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii: C.51.

Tabela 22 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających rytuksymab.

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w Programie Lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. A 10 ml	1035.0, Rituximabum	B.33.; B.12.	bezpłatnie
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. A 50 ml	1035.0, Rituximabum	B.33.; B.12.	bezpłatnie

11.1.8. Tocilizumab [62]

11.1.8.1. Charakterystyka

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę tocilizumab.

Tabela 23 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (tocilizumab) [62]

Substancja czynna	Tocilizumab
Grupa ATC	L04AC07-leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin
Mechanizm działania	Wykazano, że hamuje on przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczonym przez sIL-6R i mIL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie, stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również istotną rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.
Wskazanie	<u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> <ul style="list-style-type: none"> • tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem 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 (DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF).

	<ul style="list-style-type: none"> Tocilizumab może być stosowany w monoterapii, w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana <u>UMIZS (młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym)</u> 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. <p><u>wMIZS (czynne wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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.
Dawkowanie i sposób podania	Zalecana dawka u dorosłych chorych z RZS wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na 4 tygodnie w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym trwającym ponad 1 godzinę. Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Czynna, ciężkie zakażenia,
Sposób finansowania	Lek finansowany w ramach programu lekowego „załącznik B.45”; poziom odpłatności bezpłatny dla pacjenta

11.1.8.2. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną tocilizumab.

Tabela 24 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających tocilizumab.

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w Programie Lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. A 10 ml	1106.0, Tocilizumab	B.45.	bezpłatnie

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Wskazanie w Programie Lekowym objęte refundacją	Poziom odpłatności
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. A 20 ml	1106.0, Tocilizumab	B.45.	bezpłatnie
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. A 4 ml	1106.0, Tocilizumab	B.45.	bezpłatnie

11.2. Skale i poziomy rekomendacji

Tabela 25 Poziomy rekomendacji SIGN [22]

Poziom	Opis
A	Co najmniej 1 metaanaliza, przegląd rekomendacji lub RCT oceniono jako 1++ (bezpośrednie odniesienie do populacji lub gdy źródłem dowodów są głównie badania ocenione jako 1+
B	Źródłem dowodów są badania 2++ lub dowody z badań ocenianych jako 1++ lub 1+
C	Źródłem dowodów są badania 2+ lub dowody z badań ocenianych jako 2++
D	Poziom dowodów 4+ lub dowody z badań ocenianych jako 2+
1++	Metaanaliza wysokiej jakości, przegląd systematyczny RCT lub RCT obciążone niskim ryzykiem błędu
1+	Prawidłowo przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub RCT obciążone niskim ryzykiem błędu
1-	Metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub RCT obciążone wysokim ryzykiem błędu
2++	Przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obciążone niskim ryzykiem błędu
2+	badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obciążone niskim ryzykiem błędu
2-	badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obciążone wysokim ryzykiem błędu
3	Serie przypadków, opisy przypadków
4	Opinie ekspertów

Tabela 26 Poziomy rekomendacji CRA [21]

Poziom rekomendacji	Siła rekomendacji
---------------------	-------------------

Poziom rekomendacji		Sila rekomendacji
I	Metaanaliza, przegląd systematyczny RCT, badania RCT	A Silna rekomendacja Bezpośrednie dowody na poziomie I
II	Metaanaliza, przegląd systematyczny badań obserwacyjnych (kohortowe/badanie typu case control lub badania obserwacyjne)	B Średnia rekomendacji Bezpośrednie dowody poziomu II lub ekstrapolowane z poziomu I
lub		
III	badanie bez analizy wyników (opisowe) np. serie przypadków, opisy przypadków	C Słaba rekomendacja Bezpośrednie dowody poziomu III lub ekstrapolowane z poziomu II
IV	opinie ekspertów	Konsensus Ekspertyza oparta na ograniczonych dowodach

12. Spis tabel

Tabela 1 RZS – dane epidemiologiczne	10
Tabela 2 Kryteria rozpoznania RZS zgodne z ACR/EULAR 2010 [10, 11]	12
Tabela 3 Skale kliniczne do oceny aktywności RZS [8]	18
Tabela 4 Wskazania dla szczególnych grupy pacjentów stosujących produkt RoActemra [®]	28
Tabela 5 Dane rejestracyjne dla produktu RoActemra [®]	29
Tabela 6 Stanowiska Rady oraz Prezesa AOTM w sprawie zastosowania produktu RoActemra [®] w leczeniu RZS	30
Tabela 7 Rekomendacje zagraniczne dla produktu RoActemra [®]	33
Tabela 8 Decyzje refundacyjne dla produktu RoActemra [®] w krajach UE i EFTA.	35
Tabela 9 PICOS - tocilizumab	41
Tabela 10 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (Certołizumab) [55]	43
Tabela 11 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających certolizumab	44
Tabela 12 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (Adalimumab) [56]	44
Tabela 13 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających adalimumab	45
Tabela 14 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (golimumab) [57]	46
Tabela 15 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających golimumab	46
Tabela 16 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (etanercept) [59]	47
Tabela 17 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających etanercept	48
Tabela 18 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (Infliksymab) [59]	48
Tabela 19 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających Infliksymab.	49
Tabela 20 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (abatcept) [60]	50
Tabela 21 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (rytuksymab) [61]	51
Tabela 22 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających rytuksymab.	52
Tabela 23 Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (tocilizumab) [62]	52
Tabela 24 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających tocilizumab.	53
Tabela 25 Poziomy rekomendacji SIGN [22]	54
Tabela 26 Poziomy rekomendacji CRA [21]	54

13. Referencje

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.
http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0004/17275/Obwieszczenie.pdf
2. Projekt programu lekowego: „LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10: M 05, M 06)” dostarczony przez firmę Zlecającą (Roche) z dn. 12.11. 2013 r.
3. Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) [24.04.2014.r.]
4. Wiland P. Reumatoidalne zapalenie stawów – epidemiologia, schematy terapeutyczne. *Przew Lek* 2000, 3, 68-71.
5. Załącznik nr 16 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku („Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”): http://www.nfz.gov.pl/attachments/3379_Leczenie%20RZS%20i%20MIZS%20o%20przebiegu%20agresywnym.pdf
6. Bączyk G., Gacek L. Ocena sprawności funkcjonalnej chorych na reumatoidalne zapalenie stawów na podstawie funkcjonalnego testu z wystandaryzowanym wyposażeniem. *Reumatologia* 2011; 49, 1: 40-46.
7. Filipowicz-Sosnowska A., Zimmermann Górka I., Musiał J., i inni. Choroby układowe tkanki łącznej. W: Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. *Medycyna Praktyczna*. 1788-1801
8. Interna Szczeklika 2012. Podręcznik chorób wewnętrznych. Andrzej Szczekliki (red.), 2012, *Medycyna Praktyczna*
9. Zofia Guła, dr med. Mariusz Korkosz. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Medycyna Praktyczna*. <http://reumatologia.mp.pl/choroby/show.html?id=63732> .
10. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-1588.
11. Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tlustochowicz W. Reumatoidalne zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. *Reumatologia* 2012; 50, 2: 83-90.
12. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012

May;64(5):625-39

13. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 59(6):762–784.
14. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Recommendations*. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:964–975.
15. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct 25 .
16. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (rapid review of technology appraisal guidance 198). NICE technology appraisal guidance 247. Issued: February 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13669/58202/58202.pdf>.
17. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Includes a review of technology appraisal guidance 36. NICE technology appraisal guidance 130. September 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11867/37914/37914.pdf>.
18. Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. This guidance was developed using the single technology appraisal 58 process. NICE technology appraisal guidance 186. September 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12808/47544/47544.pdf>.
19. Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs. This guidance was developed using the single technology appraisal process. NICE technology appraisal guidance 225. June 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13490/54929/54929.pdf>.
20. Abatacept for treating rheumatoid arthritis after the failure of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (rapid review of technology appraisal guidance 234). NICE technology appraisal guidance 280. Issued: April 2013. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14155/63676/63676.pdf>.
21. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2012 Aug;39(8):1559-82.
22. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2011 r. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123>.
23. Deighton C, Hyrich K, Ding T, et al. BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology*. 2010; 49(6):1197 –1199.
24. Charakterystyka produktu leczniczego Actemra®-Food and Drugs Association (FDA).

- http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125472s000lbl.pdf
25. Data rejestracji leku FDA.
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory
26. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl/>
27. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH),
<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>
28. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), <http://www.nice.org.uk/>
29. Scottish Medicines Consortium (SMC), <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
30. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), <http://www.health.gov.au>
31. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
32. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/4/2010 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.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R9-2010-RoActemra/stanowisko_RK_AOTM_13_4_2010_tocilizumab_RoActemra.pdf
33. Rekomendacja nr 9/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 lutego 2010r. w sprawie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R9-2010-RoActemra/R_9_2010_RoActemra_SRK_13_4_2010.pdf
34. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 109/2011 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.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-109-2011-RZS_MIZS_kwalifikacja/Stanowisko_RK_AOTM_109_2011_pz_RZS_MIZS_kwalifikacja.pdf
35. Rekomendacja nr 93/2011 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 kształcie.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-109-2011-RZS_MIZS_kwalifikacja/RP_93_2011_rzs_kwalifikacja.pdf

-
36. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 108/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w zakresie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w dotychczasowym brzmieniu z wykazu świadczeń gwarantowanych.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-108-2011-RZS_MIZS_usuniecie/Stanowisko_RK_AOTM_108_2011_pz_RZS_MIZS_usuniecie.pdf
37. Rekomendacja nr 92/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w dotychczasowym kształcie.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-108-2011-RZS_MIZS_usuniecie/92_2011_rzs_usuniecie.pdf
38. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) EAN 5909990678266, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06).
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/052/SRP/U_29_340_121030_stanowisko_111_RoActemra_20_20.pdf
39. Rekomendacja nr 100/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiołka 20 ml, EAN 5909990678266 w ramach programu lekowego „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/052/REK/RP_100_2012_RoActemra.pdf
40. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION RoActrema (HAS) 9 September 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/roactemra_ct_6352.pdf
41. Re-Submission tocilizumab, 20mg/mL, concentrate for solution for infusion (RoActemra®). SMC No. (774/12). 10 August 2012 r.
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tocilizumab_RoActemra_RESUBMISSION_FINAL_Aug_2012_amended_29.08.12.pdf.
42. MARCH 2010 PBAC MEETING OUTCOMES - Positive recommendations (PBAC).
43. July 2013 PBAC Meeting Outcomes - "1st time" decisions not to recommend (PBAC).
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/first-time-not-to-recommend.pdf>.
44. PTAC meeting held 10 & 11 November 2011 (minutes for web publishing).
http://www.pharmac.health.nz/ckeditor_assets/attachments/288/ptac-minutes-2012-11.pdf

45. CEDAC FINAL RECOMMENDATION. TOCILIZUMAB (Actemra – Hoffmann-La Roche Limited)
Indication: Rheumatoid Arthritis. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Actemra-Nov-19-2010.pdf
46. Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska). <http://www.bil.aptek.pl/>
47. Program lekowy: Załącznik B.45. LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10: M 05, M 06).
<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-kwietnia-2014-r.>
48. Decisions relating to hospital medicines funding. January 2013 (PHARMAC).
http://www.pharmac.health.nz/ckeditor_assets/attachments/24/notification_of_section_h_listings.pdf
49. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) – TOCILIZUMAB.
<http://www.pbs.gov.au/medicine/item/1419q-1423x-1464c-1476q-1481y-1482b-9657g-9658h-9659j-9671b-9672c-9673d>
50. KEĽA https://easiointi.kela.fi/laakekvs_app/LaakekvsApplication
51. Open drug database http://ch.oddb.org/en/gcc/search/zone/drugs/search_querv/tocilizumab/
52. Ministerio de Sanidad y Política Social . LISTADO DE MEDICAMENTOS AFECTADOS POR LAS DEDUCCIONES DEL REAL DECRETO-LEY 8/2010 -NOVIEMBRE 2013.
<http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/AdeduccionesNov2013.pdf>
53. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)):
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf
54. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
55. Charakterystyka produktu leczniczego-Certolizumab pegol (Cimzia).
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/human_med_001294.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
56. Charakterystyka Produktu Leczniczego-Adalimumab (Humira).
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

57. Charakterystyka Produktu Leczniczego-Golimumab (Simponi).
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
58. Charakterystyka produktu leczniczego-Etanercept (Enbrel).
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf.
59. Charakterystyka Produktu Leczniczego-Inflixymab (Remicade).
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
60. Charakterystyka produktu leczniczego-Abatacept (ORENCIA).
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000701/human_med_000958.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
61. Charakterystyka Produktu Leczniczego-Rytuksymab (MabThera).
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
62. Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra® [24.04.2014].
63. Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis 05 December 2011 CPMP/EWP/556/95 Rev. 2.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119785.pdf.
64. IRF-Institute for rational pharmacotherapy RoActemra (tocilizumab).
http://www.irf.dk/en/reviews/roactemra_tocilizumab.htm.
65. Dorota Koligat, Piotr Leszczyński, Katarzyna Pawlak-Buś, Elżbieta Nowakowska, Agnieszka Koligat Ocena jakości życia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych leflunomidem – przegląd literatury. Reumatologia 2012; 50, 3: 227-232.
66. Korobowicz A, Biologia czynnika martwicy nowotworów typu alfa (TNF- α). Pol-ski Merkuriusz Lekarski, 2006, XXI, 124, 358-361.
67. Kontny E, Patogeneza reumatoidalnego zapalenia stawów. Część III – cytokiny i procesy destrucyjne. Reumatologia, 2011, 49, 3:180-186.
68. NHS Wirral Clinical Guideline. Biological Agents – Treatment of Rheumatoid Arthritis.
http://mm.wirral.nhs.uk/document_uploads/guidelines/BiologicalagentsinrheumatoidarthritisV2.pdf
69. HAS-Commission De La Transparence Avis 4 Décembre 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/roactemra_pic_reeval_asmr_avis2modifie06012014_ct1248812918.pdf

-
70. PTAC/PHARMAC-Proposal to widen access to tocilizumab (Actemra) for rheumatoid arthritis in patients who are unable to be treated with methotrexate. <http://www.pharmac.health.nz/news/consultation-2014-04-11-tocilizumab/>.
 71. Roche receives EU approval for new subcutaneous formulation of RoACTEMRA providing more treatment flexibility for patients with moderate to severe rheumatoid arthritis http://www.roche.com/media/media_releases/med-cor-2014-04-28.htm.
 72. Katinka Albrecht, Klaus Kruger. German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatol Int* (2014) 34:1-9.