

RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu
olbrzymiokomórkowego zapalenia
tętnic (GCA)
– analiza problemu decyzyjnego

Institut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, listopad 2017



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	4
Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel i metodyka	9
2. Populacja	10
2.1. Opis problemu zdrowotnego	10
2.1.1. <i>Populacja docelowa</i>	10
2.2. Definicje	11
2.3. Etiologia i patogenezę	11
2.4. Obraz kliniczny	12
2.5. Rozpoznanie	13
2.6. Rokowanie i powikłania choroby	15
2.7. Przegląd wskaźników epidemiologicznych	15
2.7.1. <i>Zapadalność i chorobowość</i>	15
2.7.2. <i>Śmiertelność</i>	16
2.7.3. <i>Oszacowanie liczebności populacji</i>	16
2.8. Problem zdrowotny w perspektywie zdrowia publicznego – <i>unmet need</i>	17
2.9. Leczenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic	18
2.10. Polska praktyka kliniczna	21
2.11. Aktualne wytyczne postępowania medycznego obejmujące terapię GCA	22
3. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	32
3.1. Substancja czynna i mechanizm działania	32
3.1.1. <i>Wskazania do stosowania [5]</i>	33
3.1.2. <i>Dawkowanie i sposób podania [5]</i>	33
3.1.3. <i>Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [5]</i>	36
3.1.4. <i>Przeciwwskazania [5]</i>	39
3.1.5. <i>Działania niepożądane [5]</i>	39
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	40
3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji	41
4. Interwencje opcjonalne	42
4.1. Wybór interwencji opcjonalnej	42
4.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce	43
5. Wyniki zdrowotne	45
6. Typ badania	48
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICOS	49
8. Załączniki	50

8.1.	Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów	50
8.3.	Stan finansowania alternatywnych technologii medycznych w ramach leczenia GCA w Polsce	53
8.4.	Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych - przeszukane źródła	55
9.	Piśmiennictwo	56
10.	Spis tabel	59
11.	Spis ilustracji	60

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
██████████	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Opis problemu zdrowotnego • Przegląd badań epidemiologicznych • Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji • Charakterystyka interwencji i komparatorów • Opracowanie schematu PICO(S) • Opracowanie dokumentu
██████████	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koordynator prac
██████████	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: listopad 2017 r.

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: *Roche Polska Sp. z o.o.*

INDEKS SKRÓTÓW

ACR	<i>The American College of Rheumatology</i>
AEs	zdarzenia niepożądane
AlAT	aminotransferaza alaninowa
ANC	bezwzględna liczbę agranulocytów obojętnochłonnych
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
BSR	Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne (ang. <i>British Society for Rheumatology</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CRP	Białko c-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESR	Wskaźnik opadania erytrocytów (odczyn Biernackiego- OB., ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i>)
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GCA	olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ang. <i>giant cell arteritis</i>)
GEFA	Francuska Grupa Badawcza LVV (<i>Groupe d'étude français des arterites des gros vaisseaux</i>)
GGN	górną granicę normy
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IFN	interferon
IL	interleukina
i.v.	podanie dożylnie
LVV	systemowe zapalenie naczyń dużych (ang. <i>Large Vessel Vasculitis</i>)
MRI	obrazowanie rezonansem magnetycznym
MTX	metotreksat
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHG	<i>National Healthcare Group</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OB	Odczyn Biernackiego (ESR - wskaźnik opadania erytrocytów)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PGA	ocena ogólna przez pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment</i>)
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PMR	polimialgia reumatyczna
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RCP	<i>Royal College of Physicians</i>

RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RTG	rentgenografia
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	podanie podskórne
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TAB	biopsja tętnicy skroniowej (ang. <i>temporal artery biopsy</i>)
TCZ	tocilizumab
TK	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
TNF-alfa	<i>tumour necrosis factor-alfa</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla leku RoActemra® (tocilizumab) podawanego podskórnie w dawce 162 mg raz w tygodniu początkowo w skojarzeniu z terapią glikokortykosteroidami w malejących dawkach oraz w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów (GKS), w leczeniu dorosłych pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA, ang. *giant cell arteritis*). Zgodnie ze schematem PICOS sprecyzowano: populację docelową, ocenianą interwencję, komparatory, wyniki zdrowotne oceniane w ramach analizy efektywności klinicznej oraz typ badań klinicznych, które będą stanowić kryteria selekcji w przeglądzie systematycznym.

Populacja docelowa

Populację docelową zdefiniowano w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego. 20 września 2017 roku Europejska Agencja Leków zarejestrowała nowe wskazanie dla produktu leczniczego RoActemra: leczenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic u dorosłych pacjentów. Populacja docelowa obejmuje grupę pacjentów, która uzyska dostęp do leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic w ramach programu lekowego (zgodnie z kryteriami włączenia do programu).

Wnioskowana populacja obejmuje dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 50 r. ż.) z aktywną postacią GCA i zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab)..

Interwencja oceniana

Interwencję ocenianą stanowi produkt leczniczy RoActemra® (162 mg/0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce). Tocilizumab zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL RoActemra jest podawany podskórnie w zalecanej dawce 162 mg raz w tygodniu w skojarzeniu z terapią glikokortykosteroidami w malejących dawkach i może być stosowany w monoterapii po zakończeniu leczenia glikokortykosteroidami [5].

Tocilizumab (TCZ) jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy immunoglobuliny G1 (IgG1), skierowanym przeciwko ludzkim rozpuszczalnemu, jak i związanym z błonami komórkowymi receptorom interleukiny 6.

W algorytmie postępowania terapeutycznego w GCA wg. nowych włoskich wytycznych z 2017 roku (*Muratore 2017*) tocilizumab jest rekomendowany i może być stosowany, zarówno w terapii nowo zdiagnozowanych pacjentów z GCA bez komplikacji niedokrwiennych, u których dąży się do redukcji dawki GKS oraz w terapii nawrotowej formy GCA. Tocilizumab może być wówczas stosowany w formie podskórnej w dawce 162 mg raz w tygodniu.

Obecnie nie ma w Polsce dostępu do optymalnej terapii olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic refundowanej przez NFZ/MZ. Sterydoterapia w wysokich dawkach jest stosowaną powszechnie opcją, której skuteczność jest ograniczona ze względu na występowanie nawrotów choroby ($\geq 50\%$ pacjentów z nawrotami na podstawie retrospektywnych i prospektywnych dowodów naukowych m.in. Proven 2003, Hachulla 2001, Jover 2001, Hoffman 2007), a dodatkowo obarczona znacznym ryzykiem występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem (złamanie kości w wyniku rozwijania się osteoporozy, infekcje, zaćma czy nadciśnienie tętnicze). Najważniejszym obecnie celem terapeutycznym u pacjentów z GCA jest redukcja dawek GKS bez wystąpienia nawrotu/zaostrenia choroby. Wnioskowana terapia biologiczna tocilizumabem początkowo w połączeniu z GKS w malejących dawkach stanowi skuteczną terapię, która umożliwia uzyskanie i utrzymanie remisji w długim okresie czasu, a także pozwala na stopniowe odstawienie GKS, co przekłada się na korzystniejszy profil bezpieczeństwa leczenia chorych z GCA.

Komparator

Wybór komparatora został oparty o wytyczne AOTMiT 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 technologie opcjonalne finansowane w Polsce. Ponadto, uwzględniono kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. W oparciu o przeanalizowane informacje za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano: glikokortykosteroid – prednizon podawany doustnie początkowo w dawce 20 – 60 mg/d, a następnie w dawce zredukowanej zgodnie ze schematem stosowanym w praktyce klinicznej do całkowitego odstawienia GKS.

Wyniki zdrowotne:

Biorąc pod uwagę specyfikę analizowanego problemu zdrowotnego, uwzględniono następujące punkty końcowe, które będą oceniane w analizie efektywności klinicznej: trwała remisja lub remisja całkowita; nawrót/zaostrenie choroby (odsetki pacjentów); czas do wystąpienia pierwszego po remisji nawrotu/zaostrenia choroby; skumulowana dawka prednizonu; przeżycie wolne od nawrotu/zaostrenia; terapia ratunkowa GKS; ocena jakości życia (SF-36; PGA VAS); przeciwciała przeciw TCZ; parametry laboratoryjne (ESR i CRP); oraz bezpieczeństwo terapii (przerwanie leczenia/badania, AEs, ciężkie AEs, zgony, nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych). Wyboru punktów końcowych dokonano w oparciu o dowody naukowe tj. badania kliniczne, serie przypadków metaanalizy oraz na podstawie odnalezionych źródeł naukowych.

Typ badania

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego) zostaną włączone badania randomizowane (RCT) o najwyższej wiarygodności analizujące skuteczność eksperymentalną oraz badania oceniające efektywność praktyczną tocilizumabu w GCA.

W ramach dodatkowej analizy efektywności praktycznej postanowiono włączyć badania, w których oceniano tocilizumab podawany także dożylnie (8 mg/kg/miesiąc) w analizowanym wskazaniu (GCA) - badania obserwacyjne przeprowadzone w długim okresie follow-up (prospektywne lub retrospektywne serie przypadków).

Dodatkowa (poszerzona) analiza bezpieczeństwa będzie obejmować dane z ChPL RoActemra®, informacje publikowane przez EMA, FDA, URPL i WHO-UMC, a także badania niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej (badania kliniczne i obserwacyjne).

1. CEL I METODYKA

Celem opracowania jest jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla leku RoActemra® (tocilizumab) podawanego podskórnym w dawce 162 mg raz w tygodniu początkowo w skojarzeniu z terapią glikokortykosteroidami w malejących dawkach oraz w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów, w leczeniu dorosłych pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA, ang. *giant cell arteritis*).

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICOS, tj. określając populację docelową (P, ang. *population*), interwencję wnioskowaną (I, ang. *intervention*), interwencje opcjonalne – komparatory (C, ang. *comparator*) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej (O, ang. *outcomes*) oraz rodzaj uwzględnionych badań klinicznych (S, ang. *study*), które będą stanowić kryteria selekcji w analizie efektywności klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2], [3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania z wnioskowaną w ramach przeglądu systematycznego.

W analizie problemu decyzyjnego wykonano ponadto:

- przegląd najważniejszych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji dotyczących refundacji ocenianej interwencji ze środków publicznych;
- analizę produktów leczniczych finansowanych w Polsce oraz innych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA).

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

2. POPULACJA

2.1. Opis problemu zdrowotnego

ICD-10: M31.5 (olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic ze współistnieniem polimialgii reumatycznej ang. *giant cell arteritis with polymyalgia rheumatica*)

M.31.6 (inne olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, ang. *other giant cell arteritis*)

2.1.1. Populacja docelowa

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy RoActemra® (substancja czynna: tocilizumab), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, będzie finansowany **w ramach programu lekowego: „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic”**.

Leczenie tocilizumabem w ramach projektowanego programu lekowego obejmuje dorosłych pacjentów spełniających wymagane kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego, w tym jednocześnie:

[REDACTED]

Zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego RoActemra® 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce [5], tocilizumab w formie podskórnej wskazany jest:

- w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX.
- w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF).
- w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.
- w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ang. GCA) u dorosłych pacjentów.

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) [5].

2.2. Definicje

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA, ang. *giant cell arteritis*), znane również jako choroba Hortona, jest układowym zapaleniem dużych (LVV) i średnich tętnic, a zwłaszcza zewnątrzczaszkowych gałęzi tętnicy szyjnej. Najczęściej obejmuje tętnice skroniowe, aortę, tętnice podobojczykowe, pachowe i szyjne wspólne. Choć GCA uważane jest za najczęstsze zapalenie naczyń, etiologia nie jest znana. Ta zapalna choroba przewlekła dotyczy pacjentów w wieku ≥ 50 r.ż. [7, 12, 48]. Na portalu chorób rzadkich, GCA (ICD-10: M31.6) jest zdefiniowane jako zapalenie dużych naczyń głównie obejmujące tętnice pochodzące z łuku aorty, a zwłaszcza pozaczaszkowe odgałęzienia tętnic szyjnych [13]. W wytycznych francuskich GEFA 2016 GCA zdefiniowano jako zapalenie aorty i/lub jej odgałęzień u osób w wieku > 50 lat z czaszkowymi (klinicznie lub histologicznie) lub okulistycznymi zmianami [46].

GCA zostało szczegółowo opisane w 1932 roku przez Hortona, natomiast w 1960 roku Paulley i Hughes wykazali związki między GCA i polimialgią reumatyczną. U ok. 50% chorych z GCA występuje polimialgia reumatyczna [8, 9, 10, 11], zatem poniżej przybliżono też definicję tej choroby. Polimialgia reumatyczna (PMR) jest zespołem chorobowym występującym u osób starszych, w którym dominują ból i uczucie sztywności w obrębie mięśni szyi, obręczy barkowej i/lub obręczy biodrowej [7].

Kryteria klasyfikacji GCA oraz PMR były rozwijane m.in. przez *the European League Against Rheumatism* oraz przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatyczne (ACR) [14, 15] i zostały zaprezentowane w dalszej części analizy.

2.3. Etiologia i patogeneza

Dokładna patogeneza olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic nie do końca została określona. Rozpatruje się wpływ czynników środowiskowych, infekcyjnych oraz genetycznych na rozwój choroby, m.in. na podstawie danych epidemiologicznych dotyczących GCA. Istotą choroby jest przewlekły, autoimmunologiczny proces zapalny toczący się w ścianie tętnicy, prowadzący do zwężenia bądź całkowitego zamknięcia jej światła. Czynnikiem wywołującym stan zapalny naczynia jest prawdopodobnie aktywacja komórek dendrytycznych, które są zlokalizowane na granicy przydanki i warstwy środkowej tętnicy, oraz receptorów *toll-like* przez nieznaną antygen. Uwalniane w procesie zapalenia mediatory prowadzą do fragmentacji błony sprężystej wewnętrznej i wywołują procesy naprawcze, co doprowadza do hiperplazji błony wewnętrznej i neoangiogenezy [7].

GCA charakteryzuje znaczna odpowiedź immunologiczna, której mediatorem jest Th1 (T-helper cells), i w wyniku której następuje ekspresja IFN-gamma oraz produktów wywołanych przez IFN-gamma w zmianach wskutek ziarniniakowej natury tych zmian. Silnym aktywatorem makrofagów jest IFN-gamma, który utrzymuje kaskadę procesów zapalnych i ma wpływ na uszkodzenie naczyń. Makrofagi produkują cytokiny prozapalne, m.in. IL-1, TNF-alfa i IL-6, które wpływają na intensywność systemowej odpowiedzi zapalnej. Na trwanie choroby wpływają ekspresja tkanki oraz stężenia TNF-alfa i IL-6 w surowicy. Ponadto procesy zapalne wzmacniają chemokiny, cząsteczki adhezji śródbłonka oraz czynniki stymulujące kolonie, które także są wytwarzane w zmianach chorobowych [12]. Na kluczową rolę IL-6 w patogenezie GCA wskazują najnowsze badania, w których podkreśla się, że stężenie tej cytokiny w surowicy jest dodatnio skorelowane z aktywnością choroby. Ponadto, obserwowany w GCA brak równowagi Th17/Treg jest fizjologicznie kontrolowany przez IL-6 (zwiększa polaryzację komórek Th17 i obniża zróżnicowanie Treg). IL-6 również uczestniczy w poborze i adhezji leukocytów do ściany komórkowej tętnic, zatem prawdopodobnie wpływa na wzmocnienie procesów zapalnych związanych z patogenezą GCA [16, 17].

Zrozumienie mechanizmów patogenetycznych prowadzących do powstania GCA może przyczynić się do identyfikacji skuteczniejszego leczenia. A jak wskazano szeroki zakres efektów wpływających na układ

immunologiczny obejmuje aktywację neutrofilii i makrofagów, różnicowanie się komórek Th w komórki 17Th, inhibicję komórek T-regulujących, promocję i różnicowanie komórek typu B oraz stymulację komórek śródbłonna. IL-6, cytokina uwalniana przez liczne komórki zapalne, potencjalnie stymuluje hepatocyty do uwalniania markerów ostrej fazy: wskaźnik opadania erytrocytów i białko C-reaktywne (ESR i CRP), i jak wskazują na to dane literaturowe odgrywa ona krytyczną rolę w pobudzaniu zmiany procesu zapalnego z ostrego na przewlekły. Podniesione poziomy IL-6 odnotowano zarówno w tętnicach z zapaleniem jak i w krążeniu obwodowym pacjentów z GCA, co wskazuje na potencjalne możliwości tej cytokiny w terapii omawianego schorzenia [18].

Zmiany chorobowe w GCA dotyczą gałęzi łuku aorty, najczęściej odgałęzień tętnicy szyjnej zewnętrznej, choć choroba może obejmować tętnice: skroniowe, kręgosłupowe, rzęskowe tylne, tętnicę oczną, tętnicę szyjną wewnętrzną, tętnicę szyjną zewnętrzną i tętnicę środkowej siatkówki (podane wg. częstości występowania). GCA nie zajmuje tętnic śródmózgowych. Zajęcie łuku aorty oraz gałęzi aorty brzusznej najczęściej stwierdza się na podstawie autopsji, natomiast bardzo rzadko zdarza się zajęcie tętnic ramiennych, biodrowych i udowych [7].

2.4. Obraz kliniczny

Objawy kliniczne GCA są związane z obecnością mediatorów zapalnych i niedokrwieniem obszarów unaczynionych przez tętnice, w których ma miejsce proces zapalny.

Zwykle w początkowym stadium choroby charakterystyczny jest nocny ból głowy o ostrym początku, obejmujący okolice skroniowe lub potylicę (w przypadku zajęcia tętnic potylicznych). Ból głowy dotyka 2/3 chorych, uniemożliwiając sen i zazwyczaj jest jednostronny - w okolicy skroniowej, a rzadko obustronny lub rozproszony. Ból ten nie ustępuje całkowicie po leczeniu analgetykami i towarzyszy mu bolesne obrzmienie tętnicy skroniowej (widoczna tętnica pod skórą, często zaczerwieniona) [7, 44].

Większość chorych doznaje objawów ogólnoustrojowych tj. stan podgorączkowy lub gorączka (nawet do 40 stopni C), która może być dominującym objawem w obrazie klinicznym, a także osłabienie, brak łaknienia, czy ubytek masy ciała. U ok. 50% współwystępują objawy PMR tj. ból i uczucie sztywności w obrębie mięśni szyi, obręczy barkowej i/lub obręczy biodrowej, czemu może towarzyszyć osłabienie mięśni, złe samopoczucie, depresja.

Wśród innych objawów GCA wymienia się:

- chromanie żuchwy (ok. 50% chorych) spowodowane niedokrwieniem mięśni żwaczy przy zajęciu odgałęzień tętnicy szyjnej zewnętrznej, które przejściowo może obejmować język (owrzodzenia) lub mięśnie aktywowane podczas połykania;
- **objawy oczne** (15 - 20% chorych), obejmujące podwójne widzenie, rozmycie, przejściowe zaniewidzenie lub trwałą ślepotę spowodowaną neuropatią niedokrwinną nerwu wzrokowego (wskutek zapalenia tętnicy rzęskowej tylnej) lub rzadziej niedrożnością tętnicy środkowej siatkówki;
- objawy neurologiczne (do 30% chorych) – polineuropatia, mononeuropatie, znacznie rzadziej napady przemijającego niedokrwienia mózgu lub **udar mózgu**;
- objawy charakterystyczne dla choroby Takayasu (ok. 10 – 15% chorych) w przypadku zapalenia aorty i jej głównych odgałęzień (m.in. osłabienie, ziębnięcie/drętwienie palców, bóle stawowe) [7]
- ból i tkliwość skóry głowy (może utrudniać czynności codzienne jak czesanie włosów);
- chromanie kończyn i objawy PMR;
- inne objawy zajęcia dużych tętnic tj. obecność szmerów przy osłuchowaniu naczyń, różnice w wysokości ciśnienia tętniczego lub brak symetryczności tętna na kończynach;
- **tętniaki** [9].

Podsumowując, najpoważniejszymi następstwami choroby stanowiącymi zagrożenie życia są: utrata wzroku udary i tętniaki. Utrata wzroku może być poprzedzona pojedynczym lub kilkoma incydentami zaniewidzenia,

jednak jeśli do niej dojdzie, jest nieodwracalna [38]. Istotną konsekwencją choroby jest też udar mózgu, należy więc zwracać uwagę, by diagnoza GCA była rozważona u pacjentów starszych, u których wystąpił udar oraz niewyjaśnione podniesienie biomarkerów zapalnych [40].

2.5. Rozpoznanie

Rozpoznanie ustalane jest na podstawie typowych objawów klinicznych w połączeniu z wynikami badań pomocniczych, po wykluczeniu innych postaci zapalenia naczyń tj. choroby Takayasu, ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (Wegenera) czy guzkowego zapalenia tętnic.

Podstawowymi badaniami pomocniczymi w rozpoznaniu GCA są:

- badania laboratoryjne;
- badania obrazowe (USG metodą Dopplera, angiografia, PET, TK lub MRI);
- badanie histologiczne (biopsja) wycinka tętnicy skroniowej [7].

Nowe doniesienia naukowe proponują wyróżnienie nieklasycznych postaci choroby, o odmiennym obrazie klinicznym, tj. zapalenie aorty, zajęcie tętnic o innych, nietypowych lokalizacjach, uogólniona reakcja zapalna, zapalenie naczyń w przebiegu PMR, które to postaci utrudniają rozpoznanie zgodnie z dotychczas powszechnie stosowanymi kryteriami i definicjami choroby [9].

Badania laboratoryjne

U pacjentów z podejrzeniem GCA wykonuje się badania na:

- przyspieszony OB. (> 30 mm/ h, choć prawidłowy wynik nie wyklucza rozpoznania);
- zwiększenie stężenia białek ostrej fazy (CRP, fibrynogenu) w surowicy;
- nadpłytkowość odczynową;
- niedokrwistość typu chorób przewlekłych;
- nieznacznie zwiększoną aktywność aminotransferaz i fosfatazy zasadowej w surowicy (ok. 30% chorych) [7]

Badania obrazowe

Rodzaj zastosowanego badania obrazowego (USG metodą Dopplera, angiografia, PET, TK lub MRI) jest podyktowany lokalizacją zmian chorobowych. Na podstawie wyników USG, MRI oraz PET można uwidocznić cechy zapalenia ściany naczyniowej. Natomiast obrazowanie powikłań tj. zwężenie lub niedrożność zajętych tętnic, tętniaki, rozwarstwienie aorty lub innych tętnic umożliwia badanie USG, angiografia TK oraz arteriografia [7]. Wytyczne brytyjskie podają, że badanie USG metodą Dopplera wymaga jednak dużego doświadczenia i dobrego przeszkolenia lekarzy wykonujących to badanie. MRI wysokiej rozdzielczości jest szczególnie pomocne w planowaniu biopsji tętnicy skroniowej (TAB) w celu zlokalizowania segmentu naczynia objętego stanem zapalnym. Badanie PET znakowane 18 fluoro-2 deoksy-D glukozą (18 FDG) pozwala na czułą identyfikację procesu zapalnego w GCA. Choć można zobrazować zmiany w tętnicach dużych i aorcie z użyciem PET, rozdzielczość przestrzenna tego badania jest ograniczona [20].

Aktualnie coraz większą rolę odgrywają badania obrazowe. Przy użyciu technik obrazowych rozpoznaje się, że u 70% - 80% pacjentów z GCA w momencie diagnozy występuje zapalenie naczyń dużych [18]. Mimo to, z uwagi na ograniczenia każdego z wyżej opisanych badań obrazowych, wciąż brakuje swoistego i specyficznego badania, które byłoby standardem w rozpoznawaniu GCA.

Badanie histologiczne

Biopsję tętnicy skroniowej wykonuje się nie później niż 1–2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia, lecz ujemny wynik tego inwazyjnego badania u pacjentów bez jawnego zapalenia tętnicy skroniowej nie wyklucza GCA. W przypadku ok. 50% chorych stwierdza się w biopsji:

- charakterystyczny obraz fragmentacji błony sprężystej wewnętrznej,
- nacieki z komórek jednojądrzastych z tworzeniem komórek olbrzymich,
- powstawanie ziarniaków.

U pozostałych chorych mogą występować jedynie cechy przewlekłego zapalenia (bez komórek olbrzymich i ziarniaków) [7].

Choć zgodnie z wytycznymi biopsja jest standardowo zalecana w celu potwierdzenia diagnozy, lub w przypadkach wątpliwych wyników badań obrazowych istotne jest, że nie powinna ona opóźniać rozpoczęcia leczenia [47]. Wynika to z badań, w których wykazano, że wyniki TAB mają niewielki wpływ na decyzje terapeutyczne, a rozpoczęcie leczenia powinno być wdrożone jak najszybciej po zdiagnozowaniu GCA i bez względu na wynik badania histologicznego [21, 22, 23].

Kryteria rozpoznania

Rozpoznanie GCA jest prostsze w przypadku typowego zajęcia tętnicy skroniowej. W innych sytuacjach należy mieć na uwadze możliwość współistnienia objawów naczyniowych u osoby w podeszłym wieku z przyspieszonym OB i objawami ogólnoustrojowymi lub typowym obrazem polimialgii reumatycznej [7].

Kryteria diagnostyczne opracowane przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne - ACR (ang. *the American College of Rheumatology*) z 1990 roku pozwalają na rozpoznanie GCA z czułością 93,5% i swoistością 91,2% w przypadku spełnienia 3 z 5 kryteriów zaprezentowanych poniżej [14]:

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne ACR z 1990 roku [14]

Kryterium	Czułość	Swoistość
Wiek zachorowania \geq 50 r.ż.	98,6%	63,8%
Nowy, zlokalizowany ból głowy	64,5%	81,9%
Tkliwość albo osłabienie tętna tętnicy skroniowej	57,3%	96,8%
Przyspieszony OB \geq 50 mm/h	86,5%	47,7%
Nieprawidłowy wynik biopsji tętnicy skroniowej	92,9%	73,1%

Kryteria te zostały utworzone na podstawie porównania 214 pacjentów z GCA z 593 pacjentami z innymi postaciami zapalenia naczyń. ACR skonstruowało również drzewo klasyfikacji na podstawie 6 kryteriów (wykluczono przyspieszony OB, natomiast dodano 2 inne kryteria: tkliwość skóry głowy oraz chromanie żuchwy lub języka lub podczas przełykania), które umożliwiało rozpoznanie GCA z czułością 95,3% i swoistością 90,7% [14].

Algorytm diagnostyczno-terapeutyczny dla olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic przedstawiono dalej przy omawianiu wytycznych postępowania klinicznego w rozdziale 2.11.

2.6. Rokowanie i powikłania choroby

Rokowanie u pacjentów z GCA nie jest dobre. Kliniczny przebieg tej choroby przewlekłej jest bardzo zróżnicowany. Choć śmiertelne przypadki chorych na olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic występują rzadko, połowa pacjentów doświadcza kolejnych zaostrzeń choroby. Leczenie z wyboru, do którego należy sterydoterapia, jest stosowaną powszechnie opcją, mimo dość ograniczonej skuteczności ze względu na jedynie częściową supresję procesów zapalnych [24] oraz występowanie nawrotów choroby ($\geq 50\%$ pacjentów z nawrotami na podstawie retrospektywnych i prospektywnych dowodów naukowych [25, 26, 27, 28, 29, 49]). Ponadto terapia ta wiąże się z działaniami niepożądanymi (zwłaszcza w populacji szczególnie zagrożonych powikłaniami leczenia glikokortykosteroidami np. pacjentów z cukrzycą, osteoporozą czy ciężkim nadciśnieniem tętniczym) i stosowana przewlekłe wymaga profilaktyki osteoporozy [13, 49].

Do najgroźniejszych powikłań GCA można zaliczyć pęknięcie tętniaka (który może pojawić się po wielu latach od rozpoznania) i rozwarstwienie aorty, a także udar mózgu [40]. Bardzo poważnym powikłaniem jest też utrata wzroku występująca u 20% pacjentów przy zajęciu tętnic rzęskowych lub ocznych, z czego połowa przypadków dotyczy obustronnej ślepoty [7].

Najczęstsze przypadki zgonów u pacjentów z GCA wg wytycznych japońskich obejmowały nowotwory złośliwe, infekcje oraz krwotoki [48].

2.7. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

W niniejszym rozdziale przedstawiono najbardziej aktualne i możliwe do zdobycia dane dotyczące wskaźników epidemiologicznych dla przedmiotowego wskazania.

2.7.1. Zapadalność i chorobowość

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic jest chorobą rzadką i występuje u osób w wieku powyżej 50 r.ż.. Choroba ta dotyka 2-3 razy częściej kobiet niż mężczyzn [7]. W ostatnich latach obserwuje się stały wzrost zapadalności na GCA. W Europie GCA występuje z częstością 12/100 000 w populacji > 50 r.ż., z czego największa zapadalność występuje w krajach skandynawskich (>20/100 000 osób), a najmniejsza w basenie Morza Śródziemnego. Na podstawie badań prospektywnych prowadzonych w Skandynawi stwierdzono zapadalność na GCA udowodnioną w biopsji od 15 do 35 przypadków na 100 000 mieszkańców w wieku > 50 lat. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi z lat od 1976 do 1995 w Szwecji odnotowano wzrost zapadalności na GCA z 16,8/100 000 do 30,1/100 000 osób > 50 r.ż. Podobne wskaźniki raportowano w USA (Minnesota, Olmsted County) między 1950-54 a 1980-84 odnotowano wzrost z 6,7/100 000 do 28,5/100 000 osób w wieku > 50 lat [30]. Nowsze dane z lat 1997 – 2010 ze Szwecji szacują, że wskaźnik zapadalności na GCA wynosi 14,1/100 000 w wieku ≥ 50 lat, z czego u mężczyzn wynosi on 7,7 (6,7; 8,7), a u kobiet 19,6 (18,1; 21,1). Te same dane donoszą że zapadalność rośnie z wiekiem: w grupie wiekowej 50 – 60 lat wynosiła 2/100 000, w grupie 61 – 70: 11,8/100 000, a w grupie 71-80: 31,3/100 000 [31]. Na podstawie danych z Norwegii z lat 2000-2013 u 212 pacjentów z GCA (średnia wieku 73,2 lata), w tym 152 kobiet, oszacowano zapadalność na GCA wynoszącą 17,2/100 000 osób w wieku >50 lat [32]. Poniżej przytoczono inne dane dla Niemiec, Hiszpanii i Japonii dotyczące chorobowości GCA u osób powyżej 50 r.ż.

Tabela 2. Rozpowszechnienie GCA w innych krajach na podstawie różnych źródeł

Kraj (region)	Okres badania	Rozpowszechnienie GCA (na 100 000 osób ≥50 r.ż.)	Źródło
Niemcy (Lubeck/Segeberg & Freiburg/Breisgau)	1994	24-30	Reinhold-Keller et al. 2000
Niemcy (Lubeck/Segeberg)	1994-2006	44 (95% CI: 33.9, 48.1)	Herlyn et al. 2014
Hiszpania (Málaga)	1994-2010	12.2 (95% CI: 5.6, 18.9);	Romero-Gómez et al. 2015
Japonia	1997	1.47 (690 pts leczonych w Japonii w 1997 r. [95% CI: 400, 980])	Kobayashi et al. 2003

Na portalu chorób rzadkich przedstawiono wskaźniki epidemiologiczne dla GCA, które wynoszą w przypadku zapadalności 1/3000 – 1/25000 dorosłych w wieku >50 lat (z medianą wieku w momencie diagnozy wynoszącą 70-75 lat) oraz chorobowości 1 – 5/10 000 [13]. W Polsce Ministerstwo Zdrowia w ślad za definicją chorób rzadkich zalecaną w Unii Europejskiej uznaje GCA za chorobę rzadką, jeśli dotyka ona nie więcej niż 5 na 10 000 osób.

2.7.2. Śmiertelność

Dane z południowej Szwecji z lat 1997 – 2010 szacują, że śmiertelność znacząco wzrasta przez 2 lata po diagnozie GCA (SMR=1,52 (95% CI: 1,20 – 1,85), ale nie w dłuższym okresie obserwacji. Śmiertelność w krótkim okresie czasu wzrasta zwłaszcza u pacjentów z wieku 70 lat lub więcej [31]. W południowej Norwegii na podstawie danych z lat 2000 – 2013 oszacowano całkowity standaryzowany współczynnik śmiertelności na GCA, który wynosi 0,5 (95% CI: 0,3 – 0,6) w populacji osób starszych [32].

2.7.3. Oszacowanie liczebności populacji

Oszacowanie wielkości populacji docelowej, w której terapia miałaby być stosowana w Polsce w ramach projektowanego programu lekowego, przeprowadzono w oparciu o dane uzyskane od NFZ oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi. Wyniki dla oszacowanej populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Oszacowana liczebność populacji docelowej [37]

Parametr	Liczba pacjentów		
	2017	2018	2019
Liczba pacjentów z GCA leczonych w warunkach polskich [A]	577	629	682
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■
[Redacted]	■	■	■

Szczegółowe dane dotyczące sposobu szacowania wielkości populacji wraz z wykorzystanymi parametrami dla powyższego oszacowania przedstawiono w dokumencie: *RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia* [37].

2.8. Problem zdrowotny w perspektywie zdrowia publicznego – *unmet need*

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic obejmuje pacjentów w wieku powyżej 50 r.ż [7, 19, 41]. Średnia wieku występowania GCA wynosi ok. 70 lat i 2,5 razy częściej dotyka kobiet niż mężczyzn [38, 39]. Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic jest chorobą rzadką [redacted]. W praktyce klinicznej rozpoznanie GCA zgodnie z kryteriami ACR w dużym stopniu opiera się na obrazie klinicznym i diagnostyce różnicowej. Diagnostyka inwazyjna - biopsja tętnicy skroniowej, choć rekomendowana przez wytyczne w celu potwierdzenia choroby (nie opóźniając rozpoczęcia leczenia), jest rzadko wykonywana w praktyce klinicznej w Polsce z uwagi na dostępność mniej inwazyjnych technik obrazowych tj. USG z Dopplerem czy MRI. [redacted]

[redacted] Z kolei wczesne włączenie adekwatnego leczenia u pacjentów z GCA poprawia ich rokowanie [9, 19].

Standarem leczenia pacjentów z GCA na całym świecie pozostaje sterydoterapia, gdyż wiele innych leków, które były badane w GCA np. metotreksat, azatiopryna, cyklofosfamid, leflunomid czy leki biologiczne tj. inhibitory TNF-alfa okazało się nieskuteczne [18]. Glikokortykosteroidy podawane w wysokich dawkach są opcją o dość ograniczonej skuteczności ze względu na jedynie częściową supresję procesów zapalnych [24] oraz występowanie nawrotów choroby ($\geq 50\%$ pacjentów z nawrotami na podstawie retrospektywnych i prospektywnych dowodów naukowych [25, 26, 27, 28, 29, 48], Ponadto terapia ta obciążona jest dużym ryzykiem występowania AEs związanych z leczeniem. Również w Polsce sterydoterapia stanowi jedyną refundowaną opcję leczenia GCA. Czas trwania terapii GKS w analizowanej jednostce chorobowej jest różny i może rozciągać się nawet do kilku lat. Mimo rekomendowanej stopniowej redukcji dawki GKS, kliniczne zaostrzenia choroby (nawroty) występują u ponad 50% pacjentów, zwłaszcza w czasie pierwszych 12 – 16 miesięcy, gdy dawka prednizonu jest zmniejszana do ok 5 – 10 mg/d [47]. Pacjenci z GCA najbardziej obawiają się powikłań związanych z utratą wzroku, która dotyka aż do 20% chorych. U pacjentów z jednooczną utratą wzroku występuje podwyższone ryzyko (20 – 50%) obuocznej utraty wzroku lub całkowitego zaniewidzenia przy jakimkolwiek opóźnieniu lub przerwaniu leczenia [38]. Zwykle utrata wzroku jest nieodwracalna, a u pacjentów z objawami ocznymi korzyści może przynieść aktualnie terapia dożylna z zastosowaniem metyloprednizolonu [7, 41].

Obciążenie terapii GKS związane z występowaniem AEs jest duże, zwłaszcza w omawianej grupie wiekowej. Jednak niektórzy pacjenci nie tolerują całkowitego przerwania terapii GKS z powodu nawrotów choroby lub wtórnej niewydolności nadnerczy, co przekłada się na przedłużenie sterydoterapii, a więc i na intensyfikację działań niepożądanych związanych z GKS. **Zgodnie z danymi z kohortowego badania populacyjnego *Proven 2003*, aż 86% pacjentów z GCA doznaje działań niepożądanych związanych z terapią GKS w 10-letnim okresie obserwacji, w tym złamania kości (38%), martwica naczyń krwionośnych biodra (2,5%), cukrzyca (9%), infekcje (31%), krwawienia żołądkowo-jelitowe (4%), zaćma (41%) oraz nadciśnienie (22%)** [49]. Metaanaliza trzech badań RCT z użyciem metotreksatu jako terapii adjuwantowej do GKS wskazała na mierne korzyści tej terapii (w dawce 10 – 15 mg/tyd) w redukcji nawrotów choroby i obniżeniu kumulacyjnych dawek GKS [15]. Konwencjonalne leczenie immunosupresyjne nie daje adekwatnych efektów, gdyż nie uzyskuje się redukcji występowania AEs związanych z terapią GKS [47]. Nie należy zapominać, że pacjenci stosujący GKS zgodnie z

wytycznymi powinni przy braku przeciwwskazań wdrożyć terapię protekcji kości [41]. W związku z komplikacjami (tj osteoporoza, infekcje oraz zaburzenia metaboliczne) wywołanymi przez terapię GKS zwykle trwającą ok. 1,5 – 2 lat lub dłużej, **największym obecnie celem terapeutycznym u pacjentów z GCA jest redukcja dawek GKS bez wystąpienia nawrotu/zaostżenia choroby** [50]. Jest to zgodne z aktualnymi rekomendacjami EULAR/ACR w terapii GCA, które nie zalecają długoletniej terapii GKS, lecz stopniowe jej odstawienie. Jednak jak wspomniano wcześniej, u wielu pacjentów odstawienie GKS nie jest możliwe, gdyż dochodzi do zaostżeń choroby, zatem wprowadzenie nowej opcji terapeutycznej dla tych pacjentów stanowi niezaspokojoną potrzebę.

W krajach rozwiniętych obserwuje się wzrost zapadalności i większe obciążenie społeczno-ekonomiczne spowodowane GCA (choć różne w zależności od grupy wiekowej chorych), co jest spowodowane starzejącym się społeczeństwem oraz wzrostem świadomości choroby. Poważnym następstwem GCA jak wspomniano może być niedokrwienie narządów, w tym często występująca utrata wzroku, oraz jako wynik osłabienia ściany tętnicy, powstawanie tętniaków aorty. Brak skutecznej opcji terapeutycznej, poza GKS które w pierwszej linii leczenia odznaczają się wysoką skutecznością w wysokich dawkach, jednakże obciążone występowaniem nawrotów choroby i działaniami niepożądanymi związanymi z glikokortykoterapią, skłania do poszukiwania wciąż nowych terapii odznaczających się lepszym profilem bezpieczeństwa [18].

Zatem największą, niezaspokojoną potrzebą u pacjentów z GCA jest terapia umożliwiająca uzyskanie i utrzymanie remisji przy stopniowej redukcji dawek glikokortykosteroidów z docelowym przerwaniem ich stosowania, nie doprowadzając do nawrotu choroby. Nowa terapia biologiczna ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw receptorowi IL-6 – tocilizumabem – na podstawie wcześniejszych doniesień obserwacyjnych, jak i nowych badań (w tym dużego wieloośrodkowego badania RCT GiACTA) jest terapią, o wysokiej skuteczności oraz o poszukiwanym profilu bezpieczeństwa umożliwiającym zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych związanych z terapią GKS. Tocilizumab jest zatem terapią wysoce oczekiwaną w analizowanej jednostce chorobowej, która pozwoliłaby zaspokoić potrzebę terapeutyczną pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic.

Podsumowując, stosowana w obecnej praktyce klinicznej w GCA w Polsce sterydoterapia nie jest terapią optymalną, a dodatkowo jest obciążona ryzykiem występowania działań niepożądanych również odległych tj. złamania kości (osteoporoza), infekcje, zaćma czy nadciśnienie tętnicze. Wnioskowana terapia tocilizumabem w obliczu wykazanej efektywności w największym jak dotąd randomizowanym badaniu wieloośrodkowym przeprowadzonym w populacji GCA - GiACTA stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę terapii bezpiecznej i skutecznej. Leczenie tocilizumabem pozwoli na uzyskanie i utrzymanie remisji przy jednoczesnym zmniejszeniu dawki i czasu leczenia glikokortykosteroidami, zwłaszcza u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią lub brakiem tolerancji na GKS. Docelowo leczenie TCZ stosowanym w monoterapii umożliwi utrzymanie remisji bez stosowania sterydów.

2.9. Leczenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic

Leczenie podstawowe

Leczeniem GCA z wyboru jest sterydoterapia stosowana zgodnie z wytycznymi EULAR/ACR początkowo w wysokich dawkach w celu indukcji remisji.

Glikokortykosteroidy

Stosowany jest głównie prednizon w dawce 1 mg/kg/d (maks. 60 mg/d) lub inny glikokortykosteroid w równoważnej dawce w celu i do momentu ustąpienia dolegliwości (objawów klinicznych) i normalizacji wskaźników zapalnych (OB lub CRP). Zwykle glikokortykosteroidy w wysokich dawkach stosowane są w okresie 2 – 4 tygodni. Według wytycznych EULAR/ACR wysoka dawka powinna być podtrzymywana przez miesiąc i

zmniejszana stopniowo o ok. 10% co 1 – 2 tygodni, do ok. 5 – 10 mg/d prednizonu (na podstawie badań zwykle w 3 miesiącu dawka GKS wynosi 10-15 mg/d). Leczenie GKS jest kontynuowane przez 1 – 2 lat. W przypadku wystąpienia objawów ocznych uzasadnione może być podanie metyloprednizolonu dożylnie w dawce 500 – 1000 mg przez kolejne dni. W przypadku wystąpienia nawrotu choroby zwykle zwiększa się dawkę prednizonu o 10 mg/d, chyba że wystąpią objawy neurologiczne lub oczne. Są przypadki kontynuowania sterydoterapii nawet przez kilka lat z powodu nawrotów choroby, lecz takie przewlekłe leczenie wymaga stosowania profilaktyki osteoporozy [7].

Terapia biologiczna - Tocilizumab

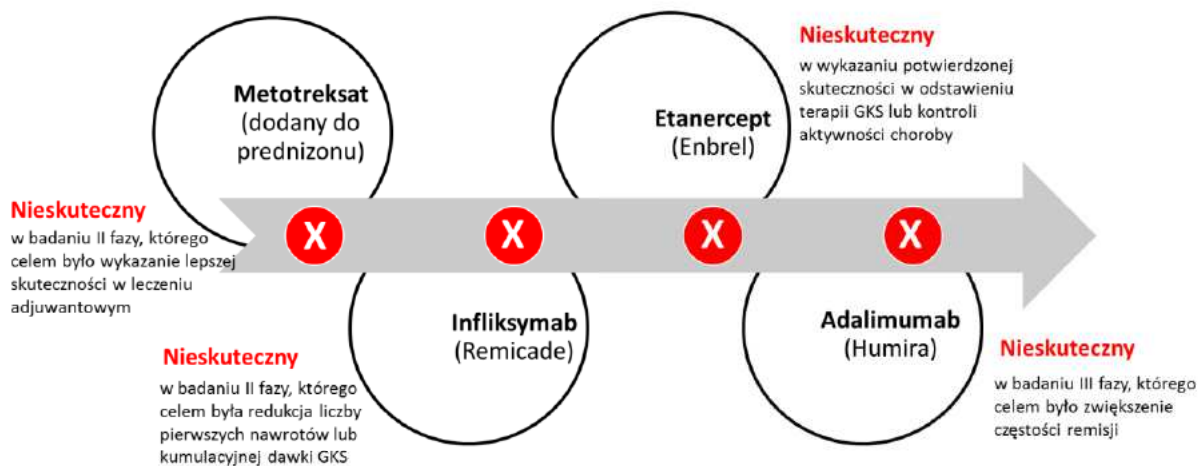
Tocilizumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw receptorowi IL-6 i na podstawie ostatnich badań jest rekomendowany jako skuteczna terapia GCA. Tocilizumab jest jedyną terapią biologiczną zarejestrowaną do leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic. Jak donosi aktualny przegląd [18], w którym zidentyfikowano 16 różnego typu badań pełnotekstowych obejmujących 116 pacjentów z GCA, wyniki zastosowania TCZ u pacjentów z GCA stosujących GKS są imponujące zarówno w ocenie odpowiedzi pacjentów na leczenie (uzyskanie remisji), jak i redukcji dawek GKS. Do 2016 roku dowody naukowe oparte były jedynie o badania obserwacyjne dotyczące dożylnie podawanego tocilizumabu w dawce 8 mg/kg/4 tygodnie. W 2016 roku opublikowano w postaci abstraktu pierwsze wyniki z dużego i wieloośrodkowego badania randomizowanego GiACTA, w którym tocilizumab był podawany w postaci podskórnej w dawce 162 mg na tydzień. Wyniki badania GiACTA obejmującego 251 pacjentów z GCA zostały opublikowane w formie pełnotekstowej w 2017 roku. Dostarczają one dowodów na skuteczność i korzyści terapii TCZ s.c. w dawce 162 mg/tydzień dodanego do prednizonu, zarówno w indukcji jak i utrzymaniu remisji u pacjentów z GCA w okresie do 52 tygodni. Tocilizumab jest lekiem biologicznym o szybkim działaniu, który pozwala na zminimalizowanie czasu ekspozycji na glikokortykosteroidy. Ostatnio bada się czy wczesne rozpoczęcie terapii TCZ w momencie diagnozy może wpłynąć na rozwój (przebieg) choroby. W trakcie są również badania (II część badania GIACTA trwająca 2 lata) oceniające długoterminowe bezpieczeństwo terapii TCZ i ryzyko nawrotu po przerwaniu leczenia [18, 52, 53].

Inne terapie

Metotreksat

Metotreksat w GCA początkowo był badany z uwagi na pozytywne wyniki jego zastosowania w chorobie Takayasu. W oparciu o korzystne wyniki jednego z 3 badań RCT i późniejszą metaanalizę danych z badań niektóre wytyczne rekomendują metotreksat u pacjentów z GCA, którzy doświadczają wielokrotnych nawrotów, choć **nie ma dowodów na jego skuteczność [28]**. Metaanaliza trzech badań RCT z użyciem metotreksatu jako terapii adjuwantowej do GKS wskazała na ograniczone korzyści tej terapii (w dawce 10 – 15 mg/tyd) w redukcji nawrotów choroby i obniżeniu kumulacyjnych dawek GKS [15]. Metotreksat zatem nie jest rutynowo zalecany u wszystkich pacjentów z GCA, lecz pacjenci szczególnie narażeni na powikłania sterydoterapii (z powodu cukrzycy, osteoporozy, ciężkiego nadciśnienia płucnego) mogą mieć rozważone dołączenie metotreksatu, który w dawkach 7,5 – 15 mg/tydzień zmniejsza ryzyko nawrotu choroby i pozwala zmniejszyć kumulacyjną dawkę glikokortykosteroidów [7].

Rysunek 1. Nieskuteczność terapii w GCA



Źródła: Metotreksat: Hoffman et al. 2002 [28]; infliksymab: Hoffman et al. 2007 [29] oraz *clinicaltrials.gov* 2017 [54]; etanercept: Martínez-Taboada et al. 2008 [55]; adalimumab: Seror et al. 2014 [56] oraz *clinicaltrials.gov* 2017 [57]

Terapia biologiczna - Inhibitory TNF-alfa

Podobnie jak w przypadku metoteksatu wcześniejsze pozytywne doświadczenia z zastosowaniem inhibitorów TNF-alfa u pacjentów z chorobą Takayasu skłoniły do rozważenia tego leczenia również u pacjentów z GCA. U chorych z nawracającą postacią GCA, którzy wymagają stosowania glikokortykosteroidów w dużych dawkach, można rozważyć leczenie inhibitorami TNF-alfa, choć wyniki badań nie są jednoznaczne [18, 7]. W szczególności badania kliniczne z zastosowaniem infliksymabu (n=28), etanerceptu (n=8) i ostatnio także adalimumabu (n=34) nie przyniosły korzyści względem redukcji dawek GKS czy ich toksyczności [18, 51, 29, 54, 55, 56, 57]. Zatem wskutek zwiększonego ryzyka infekcji tej terapii i braku znaczących korzyści, zastosowanie leczenia inhibitorami TNF-alfa nie jest ogółem zalecane. Żaden z tych leków nie posiada rejestracji w GCA.

Inne celowane terapie biologiczne

Oprócz tocilizumabu - terapii skierowanej przeciw IL-6 i jedynej o udowodnionej skuteczności, badane były również () terapie biologiczne o innych mechanizmach działania, w tym inhibicji komórek T, cytokin IL-1, 12 i 23 oraz komórek typu B u pacjentów z nawrotową chorobą GCA. Żadne z badań nie zakończyło się pozytywnie, osiągnięciem istotności statystycznej w pierworzędowych punktach końcowych. Abatacept, rozpuszczalne białko fuzyjne CTLA-4, ostatnio badany w badaniu RCT (n=41) podawany dożylnie w dawce 10 mg/kg w dniach 1, 15, 29 i 8 tygodniu w terapii z prednizonem w malejących dawkach zgodnie ze standaryzowanymi schematami redukcji dawki w przerwianiem leczenia do 28 tygodnia, wskazuje na bezpieczną opcję, która może przynieść korzyści w redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu w porównaniu z samą terapią prednizonem. Inny lek – ustekinumab – przeciwciało monoklonalne przeciw IL-12 i 23 hamuje zarówno ścieżkę Th1 jak i Th17 jednocześnie i w badaniu open-label na 14 pacjentach z nawrotowym GCA wskazuje na obiecujące wyniki (znaczące korzyści z odstawienia GKS – obniżenie dawki z 20 mg na 5 mg/d), ale wymaga dalszych dowodów na większej próbie. Są też doniesienia o korzystnym zastosowaniu terapii przeciw interleukinie 1 beta (anakinra) w nawrotowym GCA, ale bardzo ograniczone doświadczenie naukowe nie pozwala na ten czas na wydanie jakiegokolwiek rekomendacji w odniesieniu do tego leku. Rytuksymab (terapia deplecji limfocytów B) podobnie, choć wskazuje na korzyści w pojedynczych przypadkach pacjentów z nawrotami i GCA, wymaga badań lepszej wiarygodności, i oceniających jego długoterminową skuteczność, bezpieczeństwo i efekt na odstawienie GKS u tych pacjentów [18, 51, 58, 53]. Wszystkie omówione leki, o innym mechanizmie niż skierowanym przeciw IL-6 nie mają potwierdzonej skuteczności i nie są zarejestrowane w GCA.

Leczenie dodatkowe

Kwas acetylosalicylowy

Kwas acetylosalicylowy stosuje się w małej dawce, u większości chorych z GCA w celu zapobiegania utracie wzroku i udarom mózgu [7, 53].

Terapia protekcyjna kości i układu żołądkowo-jelitowego (GI)

U pacjentów stosujących GKS w terapii długotrwałej należy zgodnie z wytycznymi wdrożyć terapię protekcji kości (witamina D, bisfosfoniany, wapń) – przeciw osteoporozie, a także terapię zabezpieczającą układ żołądkowo-jelitowy (rozważyć inhibitory pompy protonowej) [43].

Z uwagi na fakt, że u 60 – 86% pacjentów raportuje się zdarzenia niepożądane w czasie terapii GKS, a jedną z najczęstszych komplikacji jest osteoporoza, przy ryzyku względnym występowania złamania wynoszącym od 1,6 do 1,75 w zależności od jego lokalizacji, zarówno wytyczne w postępowaniu w GCA jak i wytyczne HAS dotyczące prewencji występowania osteoporozy u leczonych glikokortykosteroidami zalecają stosowanie bisfosfonianów (pacjenci otrzymujący GKS w dawce $\geq 7,5$ mg/d u których przewiduje się leczenie na okres dłuższy niż 3 miesiące lub na co najmniej 3 miesiące) oraz suplementacje wapnia i witaminy D. Jak zalecają wytyczne Japońskie JSB i MR z 2014 roku u pacjentów dorosłych eksponowanych na GKS przez ≥ 3 miesiące wymaga się obliczeń punktów ryzyka, obejmujących złamania w wywiadzie, wiek pacjenta, dzienne dawki GKS oraz BMD (gęstość mineralna kości w okolicach lędźwi), gdzie zaleca się suplementacje bisfosfonianami u pacjentów otrzymujących 3 punkty i więcej [50].

Algorytm leczenia

Proponowane w 2015 [59] i 2016 roku [60] algorytmy leczenia GCA już są rozszerzone o terapię tocilizumabem choć w ograniczonej populacji pacjentów (nawroty, toksyczność GKS). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi *Muratore 2017* rekomendowane jest wprowadzenie terapii biologicznej tocilizumabem zarówno u nowo zdiagnozowanych pacjentów, jak i pacjentów z nawrotami GCA. Algorytm leczenia zaproponowany przez włoskie wytyczne uwzględniający najnowsze dowody naukowe został zaprezentowany w rozdziale 2.11.

2.10. Polska praktyka kliniczna

Obecnie w Polsce dla pacjentów z GCA oprócz sterydoterapii, która nie stanowi optymalnego leczenia, nie ma innej a zarazem refundowanej opcji, która odznaczałaby się wysoką skutecznością, a jednocześnie nie byłaby obciążona takimi powikłaniami jakie niesie zastosowanie glikokortykosteroidów.

Aktualna rzeczywista praktyka kliniczna w Polsce, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, obejmuje

[19]. Schematy redukcji dawkowania GKS są różne i stosuje się indywidualne, ale zgodne z wytycznymi, podejście w celu odnalezienia minimalnej skutecznej dawki (możliwe różne tempo redukcji dawek GKS).

Często jednak przy próbie redukcji dawki GKS dochodzi do zaostrzenia choroby, wówczas znów zwiększa się dawki GKS.

[9,19].

Wszyscy pytani o opinie reumatology w badaniu jakościowym [19] wskazują, [19].

[19].

Istnieje niezaspokojona potrzeba kliniczna dostępu chorych z GCA w Polsce, którzy nie odpowiedzieli na terapię GKS, do terapii biologicznej, która jest rekomendowana w aktualnych wytycznych leczenia GCA. Leczenie tocilizumabem jest jedyną taką terapią o udowodnionej skuteczności wykazanej w randomizowanym badaniu wielośrodkowym GiACTA.

[19].

2.11. Aktualne wytyczne postępowania medycznego obejmujące terapię GCA

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych odnaleziono 7 wytycznych, opublikowanych w latach 2009 – 2017, dotyczących postępowania diagnostycznego i farmakologicznego u pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic. Są to wytyczne europejskie (EULAR 2017 [41, 42]), brytyjskie (BSR 2010 [43], RCP 2010 [44]), holenderskie (NHG 2010 [45]), francuskie (GEFA 2016 [46]), włoskie (Muratore 2017 [47]) oraz japońskie (JCS 2008 [48]). Do najbardziej aktualnych należą wytyczne Muratore 2017, które uwzględniają już terapie biologiczne. Poniżej opisano wszystkie ww. wytyczne z wyjątkiem wytycznych japońskich, które stanowią najstarsze źródło danych i najmniej aktualne nie różniąc się znacząco od wytycznych brytyjskich.

Wytyczne EULAR 2017 [41, 42]

Wytyczne EULAR postępowania klinicznego u pacjentów z systemowym zapaleniem tętnic dużych -LVV (GCA i choroba Takayasu) oparte są jedynie o dowody naukowe z badań opisowych (wskutek ówczesnego braku innych dowodów o wyższej wiarygodności), zatem siła rekomendacji jest ograniczona. Poniżej w tabeli zebrano szczegółowo zalecenia EULAR.

Tabela 4. Zalecenia EULAR z 2017 roku dotyczące olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic [41, 42]

Rekomendacja	Opis	Poziom dowodów/ Siła rekomendacji
W podejrzeniu diagnozy GCA powinno się wykonać biopsję tętnicy skroniowej, przy czym zabieg ten nie powinien opóźniać leczenia; biopsja tętnicy przeciwległej nie jest rutynowo zalecana	Biopsja tętnicy skroniowej stanowi złoty standard diagnostyki GCA, mimo iż procedura ta nie jest czuła, a negatywny test nie wyklucza istnienia choroby	3/C
Zaleca się wczesne rozpoczęcie terapii wysokimi dawkami GKS w celu indukcji remisji w naczyniach dużych	Dawka początkowa prednizonu to 1 mg/kg/d (maksymalnie 60 mg/d), wysoka dawka powinna być podtrzymywana przez miesiąc i zmniejszana stopniowo. W badaniach klinicznych zwykle w 3 miesiącu dawka GKS wynosi 10-15 mg/d.	3/C

Rekomendacja	Opis	Poziom dowodów/ Siła rekomendacji
Zaleca się rozważenie zastosowania leku immunosupresyjnego u pacjentów z LVV jako leczenia adjuwantowego	GCA wymaga długoterminowego leczenia GKS, które wywołuje działania niepożądane (86% doświadcza związanych z GKS AEs w 10-letnim okresie obserwacji)	1A/B
Monitorowanie terapii u pacjentów z LVV powinno opierać się na obrazie klinicznym i popartym pomiarami markerów zapalnych	Zmiana terapii powinna być poparta monitorowaniem klinicznym z użyciem markerów zapalnych. Nawrót GCA zwykle jest związany ze wzrostem ESR oraz CRP	3/C

Wytyczne brytyjskie [43, 44]

W obu odnalezionych wytycznych BSR/BHPR 2010 oraz RCP 2010 sformułowano jednorodne zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia GCA w postaci dziewięciu głównych rekomendacji.

- Podczas wczesnego rozpoznania oraz diagnozy GCA:
 - Klinicyści powinni rozważyć pacjentów w wieku > 50 lat, u których występują takie objawy jak ból głowy o ostrym początku, tkiwość skóry głowy, chromanie żuchwy i języka, objawy wzrokowe (podwójne widzenie), objawy ogólne, objawy polimialgii czy chromanie kończyn;
 - Szczególne uwagę należy zwrócić na czynniki predykcyjne komplikacji neuro-okulistycznych tj. chromanie żuchwy, podwójne widzenie czy nieprawidłowości w tętnicy skroniowej (siła rekomendacji C).
- Potwierdzenie diagnozy – biopsja tętnicy skroniowej - TAB (ang. *temporal artery biopsy*): pilne skierowanie do specjalisty w celu oceny pacjentów z GCA, powinno się rozważyć wykonanie TAB, jeśli występuje podejrzenie GCA (badanie to nie powinno opóźniać terapii GKS)- siła rekomendacji C; próbka nie powinna być krótsza niż 1 cm (idealnie > 2cm długości); zwykle nie wymagana biopsja obustronna; pacjenci z negatywnym TAB ale typowym klinicznym obrazem choroby oraz odpowiedzią na steroidy powinni być skierowani na terapię GKS; techniki obrazowe nie zastępują TAB w diagnostyce czaszkowego GCA, ale ich rola we wczesnej diagnostyce czaszkowego GCA stanowi ważny przedmiot przyszłych badań (siła rekomendacji B, BSR/BHPR 2010).
- GCA dużych naczyń: powinno się podejrzewać u pacjentów z widocznymi objawami ogólnoustrojowymi, chromaniem kończyn lub przewlekłe podwyższonymi markerami zapalnymi pomimo odpowiedniej terapii GKS (siła rekomendacji C, RCP 2010); techniki obrazowania tj. PET czy MRI powinny być zarezerwowane do oceny podejrzenia zajęcia naczyń dużych.
- Początkowa sterydoterapia: terapia wysokimi dawkami GKS powinna być rozpoczęta od razu w przypadku podejrzenia GCA (siła rekomendacji C) w zalecanych dawkach:
 - prednizolon 40 – 60 mg/d u pacjentów z GCA bez komplikacji (brak chromania żuchwy lub zaburzeń wzroku);
 - metylprednizolon dożylnie 500 mg – 1 g przez 3 dni przed doustnymi GKS u pacjentów z rozwijającą się utratą wzroku lub jednoocznym zaniewidzeniem;
 - prednizolon 60 mg/d u pacjentów z ustabilizowaną utratą wzroku w celu protekcji drugiego oka;

ponadto w celu zminimalizowania komplikacji: terapia protekcyjna kości (suplementacja bisfosfonianu i witaminy D) oraz protekcja układu żołądkowo-jelitowego (rozważenie inhibitorów pompy protonowej) – siła rekomendacji A.

5. Redukcja dawki GKS – powinno się rozważyć redukcję dawki steroidu jedynie w przypadku braku klinicznych objawów i symptomów oraz nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych sugerujących o aktywności choroby (siła rekomendacji C); redukcja ta powinna być zrównoważona względem potrzeby zastosowania najniższej efektywnej dawki, wolą pacjenta oraz działaniami niepożądanymi. Sugeruje się następujący schemat redukcji dawki:

- Prednizolon w dawce 40 – 60 mg/d (nie mniej niż 0,75 mg/kg) kontynuowany do ustąpienia symptomów oraz unormowania parametrów laboratoryjnych (co najmniej przez 3 – 4 tyg.);
- Redukcja dawki o 10 mg co 2 tyg. do dawki docelowej 20 mg;
- Redukcja dawki o 2,5 mg co 2 – 4 tyg. do dawki docelowej 10 mg;
- Redukcja dawki o 1 mg co 1 – 2 tyg, przy zapewnieniu braku wystąpienia nawrotu.

Dla prednizolonu w formie dojelitowej powlekane tabletki do 10 mg redukcja dawki j.w., a następnie:

- przez 2 miesiące zmiennie 10 mg/7,5 mg;
- przez 1 – 2 miesięcy 7,5 mg/d;
- przez 1 – 2 miesięcy zmiennie 7,5 mg/5 mg;
- przez 1 – 2 miesięcy 5 mg/d.

Należy pamiętać, że niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści z bardziej stopniowej redukcji dawki, lub okresu leczenia GKS w stałej dawce jak np. 5 mg prednizolonu przez 3 miesiące.

6. Powinno się rozważyć stosowanie aspiryny w niskiej dawce u wszystkich pacjentów z GCA, jeśli nie ma przeciwwskazań (siła rekomendacji C).
7. Monitorowanie leczenia – pacjenci powinni być monitorowani w celu oceny wystąpienia nawrotu, komplikacji związanych z chorobą czy związanych z przyjmowaną terapią; powinno obejmować ocenę kliniczną potwierdzoną pomiarami markerów zapalnych (siła rekomendacji C). W szczególności należy zwrócić uwagę na następujące cechy:

- bóle głowy;
- chromanie żuchwy i języka;
- objawy wzrokowe;
- chromanie naczyniowe kończyn, szmery i asymetria pulsu;
- objawy polimialgii;
- czynniki ryzyka wystąpienia osteoporozy i złamań;
- inne komplikację związane z terapią GKS;
- inne symptomy sugerujące alternatywną diagnozę.

Należy przeprowadzić następujące badania:

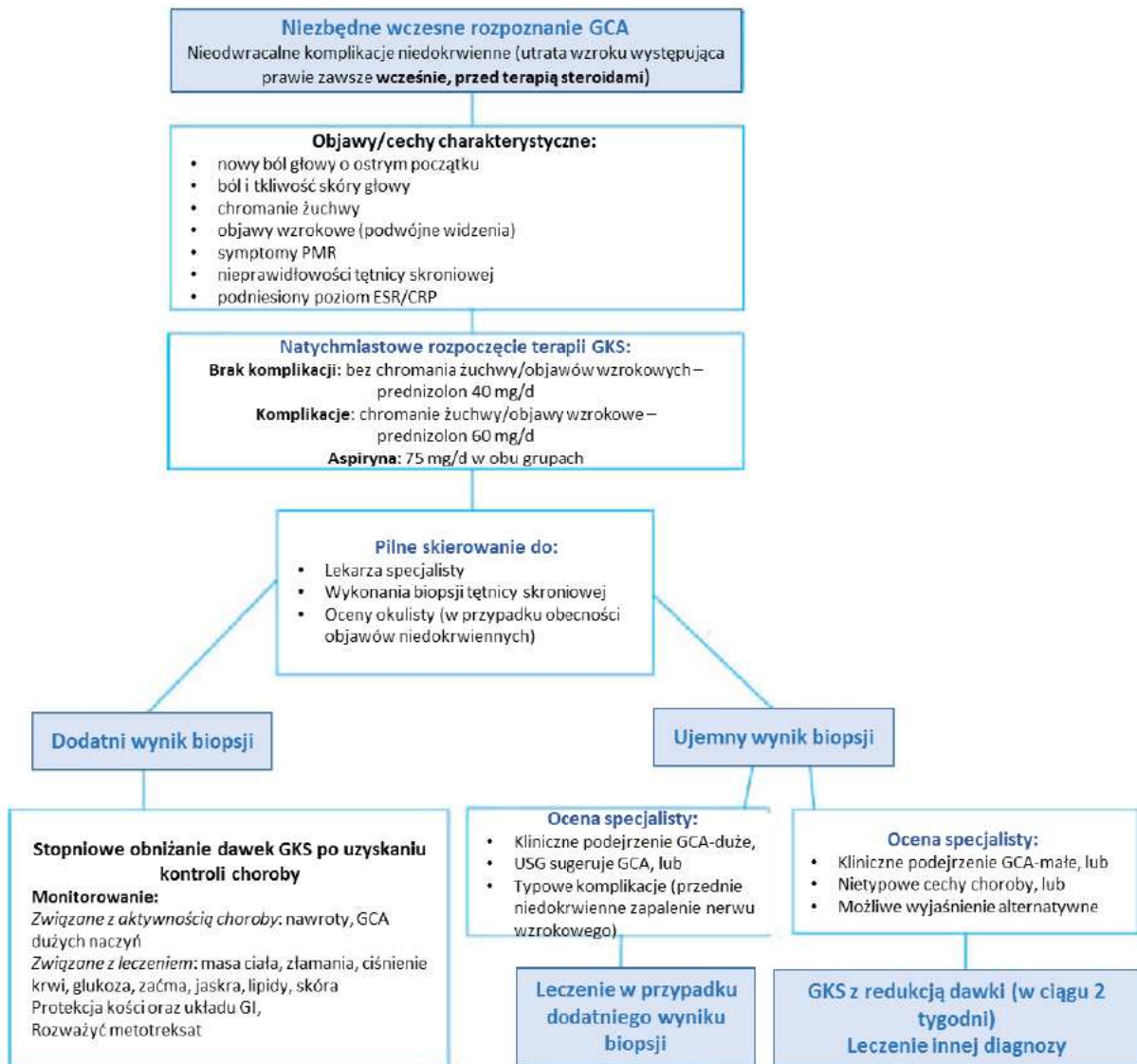
- pełna morfologia krwi, ESR/CRP, mocznik i elektrolity, glukoza – na każdej wizycie;
- RTG klatki piersiowej (echokardiografia, PET i MRI również pomocne) co 2 lata;
- Gęstość mineralna kości może być wymagana;

Częstość obserwacji: tygodnie 0, 1, 3, 6, później miesiące: 3, 6, 9, 12 w pierwszym roku oraz w przypadku potrzeby (nawrót czy AE) – wizyty dodatkowe.

8. Nawrót choroby – podejrzenie u pacjentów z nawrotem objawów GCA, komplikacji niedokrwiennych, niewytłumaczonych objawów ogólnoustrojowych lub objawów związanych z polimialgią (nawrót zwykle związany z podwyższonymi wartościami sedymentacji erytrocytów i białka C-reaktywnego, ale również może wystąpić przy unormowanych wartościach markerów) (siła rekomendacji C); wszyscy pacjenci z podejrzeniem wystąpienia nawrotu powinni być leczeni ja wskazano poniżej oraz skierowani do oceny specjalisty:
 - nawrót bólów głowy należy leczyć z uprzednio stosowanymi wysokimi dawkami GKS;
 - chromanie żuchwy wymaga prednizolonu w dawce 60 mg;
 - objawy oczne – prednizolon w dawce 60 mg lub metyloprednizolon podawany dożylnie;
 - symptomy choroby naczyń dużych należy potwierdzić w badaniu MRI lub PET i zastosować protokoły leczenia systemowej choroby naczyniowej.
9. Ponowny nawrót choroby – lub niepowodzenie odstawienia GKS wymaga rozważenia terapii adjuwantowej tj. metotreksat lub inne leki immunosupresyjne (siła rekomendacji B), leki immunosupresyjne powinny być rozpoczęte przy trzecim nawrocie.

W wytycznych przedstawiono algorytm postępowania w GCA, który przedstawiono poniżej:

Rysunek 2. Ścieżka postępowania w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (GCA) na podstawie RCP 2010 [44]



Wytyczne NHG 2010 [45]

Wytyczne holenderskie obejmują diagnostykę i leczenie PMR oraz GCA. Na GCA mogą wskazywać następujące symptomy: nowo występujący ból głowy, jedno- lub obustronny, pół podczas przeżuwania, czesania, problemy wzrokowe (częściowe lub całkowite zaniewidzenie, szybko postępujące obniżenie ostrości wzroku, jedno-lub obustronne, przejściowe lub stałe, podwójne widzenie). W przypadku zaburzeń wskazujących na PMR w przebiegu GCA należy zwrócić uwagę na obecność swędzenia stawów lub powłoki maziowej, infekcje (temperatura), złe samopoczucie, utratę apetytu, spadek masy ciała, ból pleców, kaszel, przebieg symptomów (infekcja, złośliwość, objawy niespecyficzne aparatu ruchowego), użycie statyn, osłabienie mięśni (miopatia).

W badaniu fizycznym wykonuje się badanie zakresu ruchu szyi, ramion, bioder (zwrócić uwagę na ból i ograniczenia ruchu) – rozważyć miopatię w przypadku utraty siły; badanie tkliwości stawów kolanowych, nadgarstków i palców oraz stawów dłoni, zlokalizowane swędzenia palców, stawów: rozważyć reumatoidalne zapalenie tętnic, badanie palpacyjne tętnicy skroniowej – ból lub swędzenie, obecność pulsującej tętnicy.

W celach diagnostycznych wykonuje się także szereg badań w celu wyznaczenia ESR i dalszych testów krwi przy podniesionych wartościach ESR: pełna morfologia krwi, TSH, całkowite białko w surowicy (szpiczak mnogi), kinaza keratynowa (miopatia wskutek statyn, zapalenie skórno-mięśniowe).

Należy poinformować pacjenta w przypadku nieznannej przyczyny choroby o leczeniu składającym się z GKS stosowanych w długiej terapii 1 – 2 lat, o niezbędnych regularnych wizytach (GKS nie może być przerwana nagle), o kontakcie z lekarzem w przypadku wystąpienia gorączki lub symptomów GCA. Zaleca się leczenie prednizolonem w schemacie z redukcją dawki, a wizyty kontrolne po pierwszym tygodniu i po 4 tygodniach a także 1-4 tyg, po każdorazowej zmianie dawki. Zaleca się wyznaczenie ESR 4 tyg. po rozpoczęciu leczenia oraz zawsze kontrola 1 – 4 tyg. po zmianie dawki. Ponowne rozważenie diagnozy i rewizja schematu redukcji dawkowania jeśli podniesiony poziom ESR. Wyznaczyć należy glukozę na czczo przed rozpoczęciem leczenia oraz po 3 – 7 dniach terapii. Należy też regularnie kontrolować ciśnienie krwi w momencie rozpoczęcia terapii.

Ponadto, w przypadku ostrego spadku ostrości widzenia, częściowej lub całkowitej utraty wzroku lub podwójnego widzenia, pacjent musi natychmiast skontaktować objawy u okulisty; w przypadku podejrzenia GCA pacjent w ciągu 24h musi odbyć wizytę z reumatologiem/internistą; w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych lub przeciwwskazania do długoterminowego leczenia GKS, pacjent musi być skierowany do reumatologa/internisty w celu wdrożenia możliwego leczenia metotreksatem. Skierowanie lub konsultacja z reumatologiem/internistą powinna mieć miejsce również w przypadku:

- braku klinicznej poprawy po 1 tygodniu leczenia;
- niejasnej poprawy klinicznej oraz niemożności obniżenia ESR po 4 tyg. terapii;
- wystąpienia regularnych nawrotów choroby (>2 razy w roku);
- niemożności obniżenia dawek GKS;
- wątpliwości diagnostycznych.

Wytyczne GEFA 2016 [46]

Przy formułowaniu konsensusu wytycznych (luty 2014 – maj 2015) poziom zgodności panelu głoszących ekspertów osiągnął 80% (dla odpowiedzi „strongly agree” lub „agree” poziom zgodności wahał się od 87,1% do 100%). Wytyczne te proponują stosowanie się do kryteriów klasyfikacji wg ACR w rozpoznaniu GCA. Diagnoza GCA powinna być rozważona szczególnie u pacjentów w wieku > 50 lat z nowym bólem głowy, chromaniem żuchwy, nieprawidłowościami tętnicy skroniowej w badaniu fizycznym lub objawami ocznymi o nagym początku. Nie zaleca się diagnozowania GCA z wysoką pewnością w oparciu jedynie o objawy kliniczne i bez przeprowadzenia dodatkowych testów diagnostycznych. TAB powinna być przeprowadzona w celu zdiagnozowania GCA z wysoką pewnością, ale nie powinna opóźnić rozpoczęcie leczenia, a ujemny wynik biopsji nie wyklucza GCA. Wyniki TAB są kompatybilne z GCA w obecności jednojądrowych komórek w medium; dodatkowe odnotowanie komórek olbrzymich w nacieku i/lub elastofagiach uważ się za wysoce specyficzne dla GCA; pierwsza linia strategii TAB powinna opierać się na jednostronnej biopsji, o długości co najmniej 1 cm i testowana w wielu sekcjach seryjnych. Obrazowanie tętnicy szyjnej z pomocą USG Dopplera lub MRI nie może zastąpić TAB jako badanie diagnostyczne pierwszego wyboru. USG Dopplerowskie tętnic skroniowych musi być wykonana przez doświadczonego operatora. MRI tętnic szyjnych nie jest zalecane. Kliniką diagnozę GCA można potwierdzić za pomocą obrazowania aorty lub jej odgałęzień przy użyciu angio-TK, angio-MRI lub 18 FDG-PET, lecz obrazowanie to nie może zastępować TAB jako badania pierwszego wyboru. Podobnie rekomenduje się badania laboratoryjne CRP i ESR lub fibrynogen. Nie zaleca się natomiast pomiaru biomarkerów innych niż te wymienione podczas diagnozy GCA lub przy monitorowaniu aktywności choroby. W diagnostyce GCA rekomenduje się TK lub MRI w obserwacji komplikacji zapalenia tętnic, co 2 – 5 lat.

Leczenie GCA bez komplikacji powinno obejmować prednizolon w dawce początkowej 0,7 mg/kg/d, a następnie stopniowe obniżenie dawki do osiągnięcia 15-20 mg/d w 3 miesiącu, 7,5 – 10 mg/d w 6 miesiącu, 5 mg/d w 12 miesiącu, po czym odstawienie GKS w okresie 18 – 24 miesięcy. Nie rekomenduje się systematycznego rozpoczęcia leczenia z dożylnym metyloprednizolonem.

W przypadku podejrzenia GCA z przemijającymi lub trwałymi komplikacjami ocznymi należy podjąć leczenie natychmiast doustnym prednizolonem w dawce 1 mg/kg/d lub dożylnym metyloprednizolonem w dawce 500 – 1000 mg/d przez 1 – 3 dni (a następnie doustnym prednizolonem w dawce 1 mg/kg/d). Schemat obniżania dawki GKS i czas trwania tego leczenia u pacjentów z GCA z komplikacjami ocznymi powinien być zgodny z zalecanym schematem dla GCA bez komplikacji. Również zaleca się u tych pacjentów stosowanie aspiryny w dawce 75 – 300 mg/d.

U pacjentów z GCA z niepowikłanym i bezobjawowym zajęciem aorty lub jej odgałęzień można zastosować schemat GKS zalecany dla GCA bez komplikacji. W przypadku powikłań (rozszerzenie się, tętniak aorty, rozwarstwienie) lub objawowego (chromanie kończyn lub niedokrwienie) zapalenia aorty w przebiegu GCA można startowo przepisać doustny prednizolon w dawce 1 mg/kg/d. Z wyjątkiem nagłych wypadków, naprawa zmienionej aorty powinna być planowana wtedy, gdy ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna zostanie unormowana.

Wytyczne nie rekomendują systematycznego przepisywania leków immunosupresyjnych lub immunomodulujących u pacjentów z nowo zdiagnozowanym GCA. U niektórych pacjentów z nowo zdiagnozowaną postacią GCA, u których głównym problemem jest odstawienie GKS, można rozważyć leczenie adjuwantowe immunosupresyjne z użyciem metotreksatu. Nie rekomenduje się też przepisywania terapii biologicznych w GCA. Należy mieć jednak na uwadze, że w czasie publikowania wytycznych GEFE dostępne były tylko dane z badań dla leków o mechanizmie działania opartym o czynnik martwicy nowotworu-alfa (TNF-alfa) takich jak infliksymab, etanercept oraz adalimumab. Leki te w badaniach randomizowanych nie wykazały korzyści klinicznych w odniesieniu do pierwszorzędných punktów końcowych. W przeciwieństwie do tocilizumabu, który został zarejestrowany do leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic we wrześniu 2017 roku, stąd brak rekomendacji do jego stosowania w wytycznych GEFA. Dodatkowo u każdego pacjenta z nowo zdiagnozowaną GCA po ocenie korzyści do ryzyka, powinno się rozważyć leczenie niskimi dawkami aspiryny (75 – 300 mg/d): u pacjentów z GCA z objawami ocznymi przepisanie aspiryny powinno być zalecane. Nie zaleca się natomiast systematycznego przepisywania leków przeciwzakrzepowych czy statyn.

W przypadku pierwszego nawrotu lub zaostrzenia choroby zaleca się leczenie GKS w dawkach, które są dostosowane w zależności od ciężkości objawów i przynajmniej powrót do dawki, która wcześniej była skuteczna. W przypadku wielokrotnych nawrotów lub zaostrzeń choroby lub u pacjentów z GCA zależnym od zastosowania GKS (przy zastosowaniu prednizolonu w dawce 10 – 15 mg/d lub innego odpowiednika), terapia wspomagająca metotreksatem może być przepisana; można rozważyć tocilizumab w przypadku niepowodzenia terapii metotreksatem. Czysto biologiczny nawrót lub zaostrzenie nie wymaga intensyfikacji dawki GKS lub rozpoczęcia leczenia wspomagającego, lecz powinno być ściśle monitorowane.

Wytyczne włoskie - Muratore 2017 [47]

Nadal w diagnostyce GCA TAB powinna być przeprowadzona by uzyskać diagnozę z wysoką pewnością, przy czym to badanie nie powinno opóźniać rozpoczęcia leczenia. Na czułość badania TAB może mieć wpływ nieciągły charakter zmian histologicznych z niezaobserwowanymi zmianami u 8,5 – 28% pacjentów z GCA (długość próbki, wcześniejsze leczenie GCA, kliniczna postać GCA). Więc nawet u pacjentów z ujemnym wynikiem badania TAB diagnozuje się jako z GCA przy typowym obrazie klinicznym potwierdzonym parametrami laboratoryjnymi.

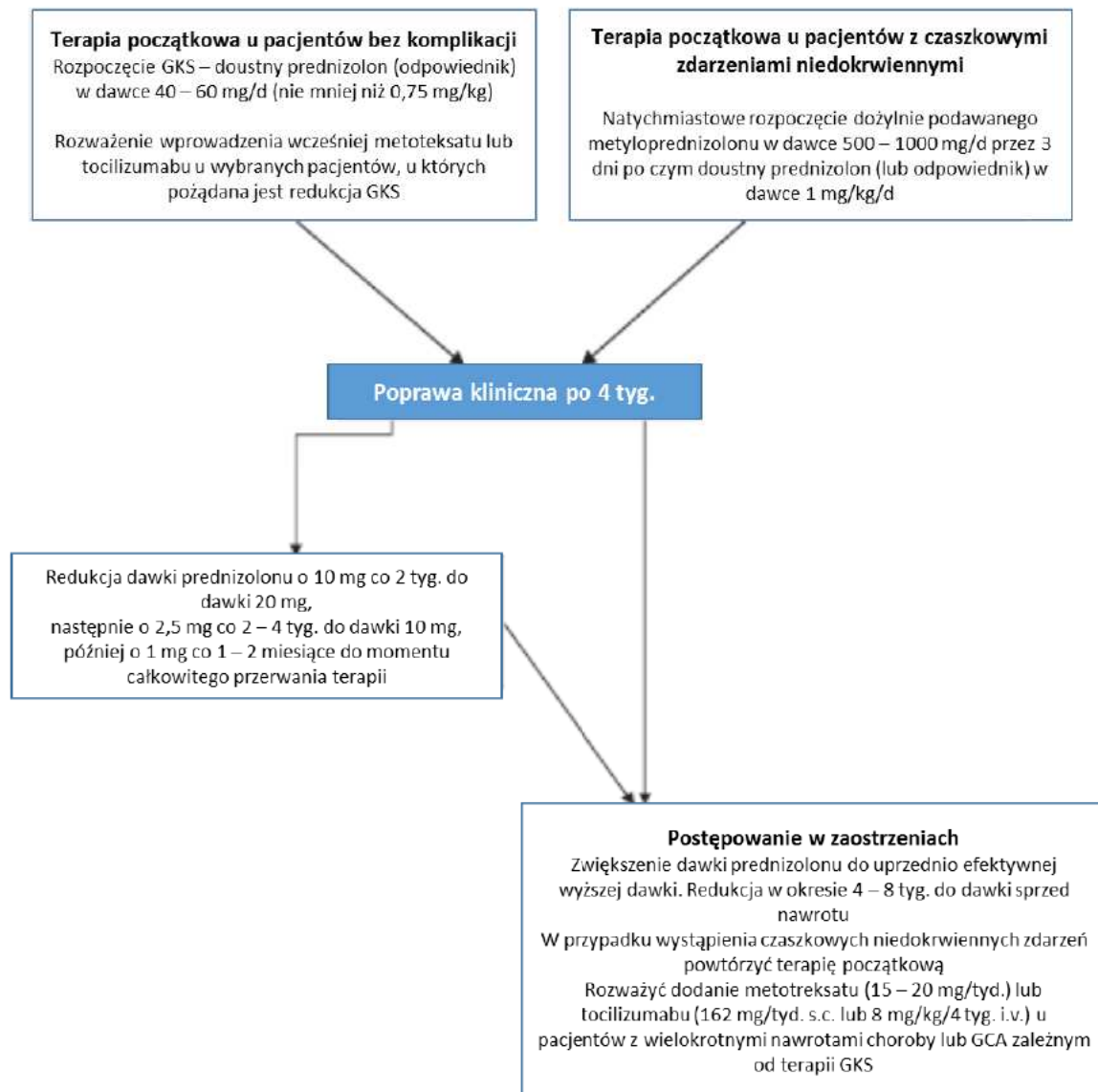
W GCA terapia GKS pozostaje leczeniem z wyboru, gdyż odpowiednio dobrane dawki szybko likwidują kliniczne objawy tego schorzenia i w większości zapobiegają dalszym komplikacjom niedokrwienym (włączając utratę

wzroku), choć nie są w stanie odwrócić nabytej już utraty wzroku. W związku z tym, że objawy niedokrwienne z utratą wzroku włącznie występują we wczesnym stadium choroby, sterydoterapia powinna być rozpoczęta jak najwcześniej w przypadku podejrzenia GCA. Dawkowanie GKS jest podobne do tego przedstawianego w poprzednich wytycznych. Początkowe dawki GKS zwykle podawane są przez 3 – 4 tyg, do ustąpienia objawów i symptomów choroby oraz do unormowania reaktanów ostrej fazy. Należy pamiętać o suplementacji witaminy D, wapnia i bisfosfonianów, która powinna być rozpoczęta razem z GKS u wszystkich nowo zdiagnozowanych pacjentów w celu prewencji przed osteoporozą wywołaną glikokortykosteroidami.

Najważniejszą zmianą wprowadzoną w aktualnych z 2017 roku wytycznych włoskich jest rekomendacja stosowania terapii tocilizumabem, zarówno u nowo zdiagnozowanych pacjentów z GCA bez komplikacji, u których dąży się do redukcji dawki GKS jak i terapii nawrotowej formy GCA. Tocilizumab może być wówczas stosowany w formie dożylniej (8 mg/kg/4 tyg.) jak i podskórnej (162 mg/tyd.). Stosowanie blokerów alfa-TNF w GCA nie jest zalecane. Aspiryna w niskich dawkach nadal wg wcześniejszych zaleceń w celu zapobiegania powikłaniom miażdżycy tętnic.

Autorzy wytycznych proponują przedstawiony poniżej algorytm leczenia pacjentów z GCA.

Rysunek 3. Algorytm leczenia GCA zaproponowany przez najnowsze wytyczne *Muratore 2017* [47]



Poniżej w tabeli zebrano praktyczne rekomendacje na podstawie EULAR, BSR oraz nowych wytycznych *Muratore 2017* dotyczące diagnostyki, leczenia i monitorowania GCA.

Tabela 5. Podsumowanie rekomendacji EULAR, BSR z 2010 r i *Muratore 2017* dotyczących diagnostyki, leczenia i monitorowania GCA [41, 43, 47]

Podejrzenie GCA	
Pacjent w wieku >50 lat z objawami:	<ul style="list-style-type: none"> • Nowo występujący ból głowy • Tkliwość skóry głowy • Ból żuchwy i języka • Zaburzenia widzenia • Objawy ogólne (gorączka, nocne pocenie, utrata wagi)

Podejrzenie GCA	
	<ul style="list-style-type: none"> • Polimialgia reumatyczna • Chromanie kończyn • Podniesione wartości wskaźników zapalnych
Wyniki badań	<ul style="list-style-type: none"> • Nieprawidłowości tętnicy skroniowej • Przedwczesna niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego, zamknięcie tętnicy centralnej
Rekomendowane testy diagnostyczne	
Badanie krwi	ESR, białko C-reaktywne, morfologia krwi, elektroforeza albuminy w surowicy
Potwierdzenie diagnozy (jakiegokolwiek z wymienionych)	USG z badaniem dopplerowskim, MRI, biopsja (TAB u wszystkich pts w celu uzyskania wysokiej pewności diagnozy, nie opóźniając wdrożenia leczenia)
Leczenie	
Rozpoczęcie leczenia od razu w przypadku podejrzenia GCA	<ul style="list-style-type: none"> • GCA bez jawnych objawów lub innych komplikacji naczyniowych: Prednizolon (odpowiednik) w dawce max. 60 mg/d do czasu ustąpienia objawów i normalizacji parametrów z badania krwi (zwykle 3 – 4 tyg.) • GCA z jawnymi objawami lub inne komplikacje naczyniowe: Metyloprednizolon w dawce 0,5 – 1g/d dożylnie przez pierwsze 3 dni następnie prednizon (odpowiednik) w dawce 1 mg/kg/d • Terapia MTX lub tocilizumab może być rozważona u wybranych pacjentów nowozdiagnozowanych z pożądanym odstawieniem GKS, oraz u pacjentów z wielokrotnymi nawrotami GCA (zaostrzeniami choroby) lub z GCA zależnym od terapii GKS - jako terapia dodatkowa
Redukcja GKS terapii W przypadku braku aktywnej choroby, braku nawrotu choroby w czasie redukcji dawki	<ul style="list-style-type: none"> • Redukcja dawki o 10 mg co 1-2 tyg. aż do dawki 30 mg (o 10 mg co 2 tyg. do 20 mg – wytyczne z 2017r.) • Redukcja o 2,5 mg co 2 tyg. do dawki 10 mg (co 2 – 4 tyg. – wytyczne z 2017 r) • Redukcja o 1 mg co miesiąc (co 1 – 2 miesiące – wytyczne 2017 r.) do przerwania terapii
Rozpoczęcie leczenia towarzyszącego do GKS	Metotreksat (MTX) w dawce 15-25 mg/tyd. (15 – 20 mg -wytyczne z 2017 r.) lub tocilizumab (TCZ) w dawce 162 mg/tyd. s.c. lub 8 mg/kg/4 tyg. i.v. W przypadku przeciwwskazań lub braku tolerancji MTX – azatiopryna (150 mg/d) lub TCZ (wg nowych wytycznych z 2017 r)
Leczenie dodatkowe	Kwas acetylosalicylowy (ASA) 75 mg/d Leczenie prewencyjne osteoporozy (witamina D, wapń, bisfosfoniany)
Monitorowanie leczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Monitorowanie objawów • Monitorowanie zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem kortykosteroidów • Badanie krwi (ESR, białko C-reaktywne, morfologia krwi, poziom glukozy) • Badania obrazowe: co 2 lata RTG klatki piersiowej (tętniak aorty), inne obrazowanie jeśli wymagane • Obserwacje podczas 1 roku (tygodnie: 0, 1, 3, 6, później miesiące: 3, 6, 9, 12) oraz w przypadku nowych objawów lub wystąpienia AEs 	

3. PRODUKT LECZNICZY, INFORMACJE O REJESTRACJI

Tocilizumab (RoActemra®; 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce) zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL RoActemra jest podawany podskórnie w zalecanej dawce 162 mg raz w tygodniu początkowo w skojarzeniu z kuracją glikokortykosteroidami w malejących dawkach i jest **zarejestrowany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ang. GCA) u dorosłych pacjentów**. Po zakończeniu leczenia glikokortykosteroidami TCZ może być stosowany w monoterapii, [5], pod warunkiem braku wstępowania ostrych nawrotów choroby.

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego RoActemra® (tocilizumab) [5].

Tabela 6. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) [5].

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	RoActemra® 162 mg
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce (podanie podskórne)
Skład jakościowy i ilościowy	Każda ampulko-strzykawka zawiera 162 mg tocilizumabu w 0,9 ml. Tocilizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy immunoglobuliny G1 (IgG1), skierowanym przeciwko ludzkim rozpuszczalnym, jak i związanym z błonami komórkowymi receptorom interleukiny 6. <i>Substancje pomocnicze:</i> L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek (monohydrat), L-arginina, L-argininy chlorowodorek, L-metionina, Polisorbat 80, Woda do wstrzykiwań
Wygląd produktu leczniczego	Bezbarwny lub lekko żółtawy roztwór.
Rodzaj i zawartość opakowania	0,9 ml roztworu w ampulko-strzykawce (szkło typu I) z zamontowaną igłą. Strzykawka jest zamknięta sztywną osłoną igły (elastomerowe uszczelnienie z powłoką z polipropylenu) i ogranicznikiem tłoka (guma butylowa pokryta fluorożywicą). Wielkość opakowania to 4 ampulko-strzykawki lub opakowanie zbiorcze zawierające 12 (3 opakowania po 4) ampulko-strzykawek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/08/492/007 EU/1/08/492/008
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16 stycznia 2009 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu	18 września 2017
Podmiot odpowiedzialny	Roche Registration Limited

Produkt leczniczy RoActemra® został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w Polsce 16 stycznia 2009 roku. 20 lipca 2017 roku, Komitet Produktów Medycznych (CHMP) wydał pozytywną opinię dla wprowadzenia nowego wskazania rejestracyjnego dla produktu RoActemra®: w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA). Produkt zarejestrowano w Polsce w nowym wskazaniu 20 września 2017 roku. Podmiotem odpowiedzialnym za dopuszczenie do obrotu jest firma *Roche Registration Limited* [5].

3.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin.

Kod ATC: L04AC07.

Mechanizm działania

Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mL-6R), zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczącym przez sIL-6R i mL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych, takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych [5].

W badaniu klinicznym WA28119 w GCA obserwowano szybkie obniżenie parametrów zapalnych CRP i OB, wraz z niewielkim zwiększeniem średniego stężenia hemoglobiny w erytrocytach. U zdrowych ochotników, którym podano produkt RoActemra® w dawce od 2 do 28 mg/kg dożylnie i 81 do 162 mg podskórnie, 2 do 5 dni po podaniu bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszyła się do najniższych wartości. Następnie liczba granulocytów obojętnochłonnych zwiększyła się do wartości wyjściowych w sposób zależny od dawki.

U chorych na RZS i GCA zaobserwowano podobny (jak u zdrowych badanych) spadek całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych po podaniu produktu RoActemra [5].

3.1.1. Wskazania do stosowania [5]

Produkt RoActemra® (162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce) jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX;
- 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. anti-TNF).

Ponadto produkt ten może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana. Wykazano, że produkt RoActemra® zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z metotreksatem.

Produkt RoActemra® jest wskazany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ang. GCA) u dorosłych pacjentów.

3.1.2. Dawkowanie i sposób podania [5]

Dawkowanie

Produkt RoActemra® (162 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce) jest przeznaczony do podawania podskórnego.

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu RZS i (lub) GCA. Wszyscy pacjenci leczeni produktem RoActemra® powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta. Należy ocenić możliwość samodzielnego, podskórnego podawania leku przez pacjenta w domu i poinstruować go

o konieczności poinformowania lekarza pacjenta, jeśli występują u niego objawy reakcji alergicznej. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej, powinien on bezzwłocznie skorzystać z pomocy lekarza.

Zalecana dawka wynosi 162 mg podawana podskórnie raz w tygodniu w skojarzeniu z kuracją glikokortykosteroidami w malejących dawkach. Produkt RoActemra® może być stosowany w monoterapii po zakończeniu leczenia glikokortykosteroidami. Produkt RoActemra w monoterapii nie powinien być stosowany w leczeniu ostrych nawrotów choroby.

Uzyskanie remisji w wyniku leczenia glikokortykosteroidami nie jest konieczne przed rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra® w skojarzeniu z kuracją glikokortykosteroidami w malejących dawkach.

W przypadku wystąpienia nawrotu GCA w trakcie leczenia produktem RoActemra®, lekarz przepisujący lek powinien rozważyć ponowne włączenie produktu RoActemra®, jeśli został on wcześniej odstawiony i(lub) zwiększenie dawki jednocześnie przyjmowanych glikokortykosteroidów (lub wznowienie terapii glikokortykosteroidami, jeśli zostały one odstawione) zgodnie z najlepszą oceną medyczną/ wytycznymi dotyczącymi leczenia.

Dostosowanie dawki z powodu nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych

Poniżej w tabeli zebrano zalecane postępowania w przypadku nieprawidłowej aktywności enzymów wątrobowych, małej bezwzględnej liczby branulocytów obojętnochłonnych (ACN) oraz małej liczby płytek krwi.

Tabela 7. Zalecane postępowanie względem dawkowania TCZ u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych [5].

Parametr	Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
Nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych	>1 do 3 x górna granica normy (GGN)	Należy zmodyfikować dawki podawanych równocześnie leków immunomodulujących w przypadkach, gdy jest to właściwe. W przypadku utrzymywania się zwiększonych wartości w tym zakresie należy zmniejszyć częstotliwość podawania produktu RoActemra do jednej dawki co drugi tydzień lub przerwać jego podawanie do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności ALAT lub AspAT. Należy wrócić do wykonywania iniekcji co tydzień lub co drugi tydzień, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.
	>3 do 5 x GGN	Przerwać podawanie produktu RoActemra do czasu, gdy wartości transaminaz osiągną poziom < 3 x GGN i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla > 1 do 3 x GGN. W przypadku utrzymywania się podwyższonych wartości > 3 x GGN (potwierdzonych w powtórzonym badaniu) należy przerwać podawanie produktu RoActemra.
	>5 x GGN	Przerwanie podawania produktu RoActemra
Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ACN) [liczba komórek x 10 ⁹ /l]	ACN<2	U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej produktu RoActemra, nie zaleca się rozpoczynania leczenia
	ANC>1	Utrzymanie dotychczasowej dawki
	ANC od 0,5 do 1	Przerwanie podawania produktu RoActemra. Gdy wartość ANC wzrośnie powyżej 1 x 10 ⁹ /l, należy wznowić podawanie produktu RoActemra co drugi tydzień i przejść do podawania cotygodniowego, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala
	ANC < 0,5	Przerwanie podawania produktu RoActemra
Mała liczba płytek krwi [liczba komórek x 10 ³ /μl]	od 50 do 100	Przerwanie podawania produktu RoActemra. Gdy liczba płytek krwi wzrośnie powyżej > 100 x 10 ³ /μl, należy wznowić podawanie produktu RoActemra co drugi tydzień i przejść do podawania cotygodniowego, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala
	<50	Przerwanie podawania produktu RoActemra

Pominięta dawka

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Osoby z niewydolnością nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek. Stosowanie produktu RoActemra® nie było badane u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek o nasileniu ciężkim. U tych pacjentów należy ściśle kontrolować czynność nerek.

Osoby z niewydolnością wątroby

Produkt RoActemra® nie został przebadany w grupie pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Z tego względu podanie zaleceń dotyczących dawkowania jest niemożliwe.

Dzieci

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku RoActemra® w postaci podawanej podskórnie u dzieci od momentu narodzin do ukończenia 18. roku życia. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

RoActemra jest przeznaczona do stosowania podskórnego.

Po właściwym przeszkoleniu z zakresu techniki wstrzyknięć pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt RoActemra®, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Cała zawartość (0,9 ml) ampułko-strzykawki musi być podana w iniekcji podskórnej. Zalecane obszary wstrzykiwania (brzuch, udo i górna część ramienia) należy zmieniać, a zastrzyku nigdy nie należy wykonywać w znamiona, blizny lub obszary, gdzie skóra jest wrażliwa, zasiniona, zaczerwieniona, twarda lub uszkodzona.

Nie należy wstrząsać ampułko-strzykawką.

3.1.3. Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [5]

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym produkt RoActemra®, zgłaszano ciężkie zakażenia, niekiedy zakończone zgonem. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem RoActemra® u pacjentów z czynnym zakażeniem. Jeśli w trakcie leczenia rozwinie się u pacjenta ciężkie zakażenie, podawanie produktu RoActemra® należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia produktem RoActemra® u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub przewlekłymi zakażeniami bądź z chorobami współistniejącymi (np.) zapalenie uchyłków jelita, cukrzyca oraz choroba śródmiąższowa płuc), które mogą predysponować do zakażeń.

Zalecane jest zachowanie szczególnej czujności w celu odpowiednio wczesnego wykrycia ciężkiego zakażenia u pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne takie jak RoActemra®, chorych na umiarkowaną lub ciężką postać RZS lub GCA, gdyż objawy i symptomy kliniczne ostrego zapalenia mogą być słabiej wyrażone z powodu stłumienia reakcji ostrej fazy. Oceniając pacjenta pod względem możliwości wystąpienia zakażenia, należy rozważyć działanie tocilizumabu na białko C-reaktywne (CRP), granulocyty obojętnochłonne oraz dolegliwości i objawy zakażenia. Pacjentów należy poinstruować, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na zakażenie niezwłocznie zgłosili się do lekarza w celu szybkiej oceny stanu klinicznego i zastosowania właściwego leczenia.

Gruźlica

Wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem podawania produktu RoActemra®, podobnie jak w przypadku innych terapii biologicznych powinni zostać poddani badaniom przesiewowym w kierunku występowania utajonej gruźlicy (TB). U pacjentów z utajoną gruźlicą powinni zostać przed rozpoczęciem podawania produktu RoActemra® poddani standardowej terapii przeciwprątkowej. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników tuberkulinowego testu skórniego oraz testu gamma interferonowego wykonywanego na podstawie badania krwi, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się w czasie leczenia produktem RoActemra® lub po jego zakończeniu objawów wskazujących na zakażenie gruźlicą (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy).

Reaktywacja zakażenia wirusowego

W trakcie leczenia biologicznego chorych na RZS zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego (np. wirusem zapalenia wątroby typu B). Do badań klinicznych z produktem RoActemra® nie włączano pacjentów, którzy w badaniach przesiewowych mieli dodatni wynik testu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.

Powikłania zapalenia uchyłków jelita

Niezbyt często zgłaszano przypadki perforacji uchyłków jako powikłanie zapalenia uchyłków u chorych leczonych produktem RoActemra®. Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu RoActemra® u pacjentów z owrzodzeniem jelita lub zapaleniem uchyłków w wywiadzie. Pacjenci zgłaszający się z objawami klinicznymi wskazującymi na powikłane zapalenie uchyłków, takimi jak: ból brzucha, krwotok i (lub) niewyjaśniona zmiana w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką powinni zostać poddani natychmiastowej ocenie klinicznej pod kątem wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, które może prowadzić do perforacji przewodu pokarmowego.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji, w związku ze stosowaniem produktu RoActemra®. Takie reakcje mogą mieć cięższy przebieg i potencjalnie kończyć się zgonem w przypadku pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości podczas wcześniejszego leczenia tocilizumabem, nawet w przypadku zastosowania premedykacji z użyciem leków steroidowych i przeciwhistaminowych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości podawanie produktu RoActemra® należy natychmiast przerwać, rozpocząć odpowiednie leczenie i zrezygnować ze stosowania tocilizumabu.

Czynna choroba wątroby i upośledzenie czynności wątroby

W trakcie leczenia produktem RoActemra®, zwłaszcza gdy jest on podawany równocześnie z metotreksatem, może dojść do zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność, rozważając leczenie u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub zaburzoną czynnością wątroby.

Zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych

W badaniach klinicznych w trakcie leczenia produktem RoActemra® zgłaszano często przejściowe lub okresowe zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, bez progresji do uszkodzenia wątroby. Obserwowano częstsze przypadki zwiększenia aktywności enzymów, gdy równocześnie z produktem RoActemra® podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. metotreksat-MTX). W przypadku wskazań klinicznych należy rozważyć wykonanie innych badań oceniających czynność wątroby, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny.

Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem RoActemra® u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AlAT lub AspAT $> 1,5 \times$ GGN. Nie zaleca się leczenia produktem RoActemra® pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą $> 5 \times$ GGN.

U chorych na RZS i GCA aktywność AlAT i AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w oparciu o aktywności transaminaz. W przypadkach zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT $> 3-5 \times$ GGN należy przerwać leczenie lekiem RoActemra®.

Zaburzenia hematologiczne

W trakcie stosowania leczenia skojarzonego tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. z metotreksatem odnotowano obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem TNF.

U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej produktu RoActemra®, nie zaleca się rozpoczynania leczenia, jeśli wartość ANC jest niższa od $2 \times 10^9/l$. Należy zachować ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem RoActemra® u pacjentów, u których występuje niska liczba płytek krwi (tj. liczba płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu l$). Nie zaleca się kontynuacji leczenia w przypadku pacjentów z $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ lub liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Ciężka neutropenia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń, chociaż w badaniach klinicznych produktu RoActemra® dotychczas nie stwierdzono jasnego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych a występowaniem ciężkich zakażeń.

U chorych na RZS i GCA liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować od 4 do 8 tygodnia po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z zasadami praktyki klinicznej. Zalecenia dotyczące zmiany dawkowania w oparciu o bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (ANC) i liczbę płytek krwi.

Parametry gospodarki lipidowej

U chorych leczonych tocilizumabem obserwowano zwiększone wartości parametrów gospodarki lipidowej, takich jak stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz trójglicerydów. U większości pacjentów nie stwierdzono zwiększenia wskaźników aterogennych, a podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego odpowiadały na leczenie lekami obniżającymi stężenie lipidów.

U chorych na RZS i GCA ocenę parametrów lipidowych należy wykonywać 4–8 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem RoActemra®. W dalszym postępowaniu z pacjentami należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii.

Zaburzenia neurologiczne

Lekarze powinni być szczególnie wyczuleni na objawy mogące wskazywać na świeżo powstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne. W chwili obecnej nie jest znana zdolność produktu RoActemra® do powodowania ośrodkowej demielinizacji.

Nowotwór złośliwy

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Immunomodulujące produkty lecznicze mogą zwiększać ryzyko występowania nowotworów złośliwych.

Szczepienia ochronne

Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie należy podawać szczepionek żywych i żywych o osłabionej zjadliwości podczas leczenia produktem RoActemra®. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra® u wszystkich pacjentów, a szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu immunizacji, zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra® powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do stosowania środków immunosupresyjnych.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i w ramach standardowej opieki medycznej należy u nich opanować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię).

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu RoActemra® w skojarzeniu z inhibitorami TNF lub innymi lekami biologicznymi u chorych na RZS. Nie zaleca się podawania leku RoActemra® w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi.

GCA

Produkt RoActemra® w monoterapii nie powinien być stosowany w leczeniu ostrych nawrotów choroby, ponieważ skuteczność w takich przypadkach nie została określona. Glikokortykosteroidy powinny być stosowane zgodnie z oceną medyczną i zaleceniami dotyczącymi praktyki klinicznej.

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych nazwa handlowa i numer serii podawanego produktu powinny zostać jasno zapisane (lub określone) w dokumentacji pacjenta.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem RoActemra® i do 3 miesięcy po jego zakończeniu.

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania produktu RoActemra® u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały zwiększone ryzyko spontanicznego wystąpienia poronienia, śmierci zarodka lub płodu przy podawaniu dużych dawek. Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Lek RoActemra® nie powinien być stosowany w czasie ciąży, z wyjątkiem sytuacji, gdy jego podawanie jest bezwzględnie konieczne.

Nie wiadomo, czy tocilizumab przenika do mleka kobiecego. Nie badano u zwierząt przenikania produktu RoActemra do mleka. Decyzję o kontynuacji lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuacji lub przerwaniu podawania leku RoActemra® należy podejmować, mając na uwadze korzyści dla dziecka karmionego piersią oraz korzyści leczenia lekiem RoActemra® dla pacjentki.

Dostępne dane niekliniczne nie wskazują na istnienie wpływu leczenia produktem RoActemra® na płodność.

3.1.4. Przeciwwskazania [5]

Produkt leczniczy RoActemra® jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek (monohydrat), L-arginina, L-argininy chlorowodorek, L-metionina, Polisorbat 80, woda do wstrzykiwań);
- z czynnymi ciężkimi zakażeniami.

3.1.5. Działania niepożądane [5]

Do najczęściej zgłaszanych w badaniach klinicznych (RZS N=4009; GCA N=149) działań niepożądanych należą: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności AlAT.

Najcięższe działania niepożądane to ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita i reakcje nadwrażliwości.

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla tocilizumabu, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową preparatu (RoActemra®).

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [61], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [62], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [63], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [64], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [65], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) [66], *Haute Autorité de Santé* (HAS) [67] i *Ontario Public Drug Programs* (OPDP) [68]. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.11.2017 r.

Na przeszukanych stronach internetowych odnaleziono następujące informacje:

- na stronie NICE informacje o nowych wytycznych, których publikacja ma ukazać się 25 kwietnia 2018 roku: „Tocilizumab for treating giant cell arteritis” [ID1051] – GID-TA10172. Można więc spodziewać się pozytywnej rekomendacji NICE w 2018 roku.
- na stronie CADTH [<https://www.cadth.ca/tocilizumab-29>] wydanie rekomendacji dla tocilizumabu w leczeniu GCA jest w toku (rekomendacja spodziewana na 5-7 marzec 2018r.).

Na stronach pozostałych organizacji nie odnaleziono informacji dotyczącej ocenianej interwencji.

Tabela 8. Informacje odnośnie rekomendacji refundacyjnych produktu leczniczego RoActemra®

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Treść rekomendacji/ Uzasadnienie
CADTH [https://www.cadth.ca/tocilizumab-29] 8 listopad 2017	Actemra (tocilizumab)	W trakcie	-
NICE (GID-TA10172)	RoActemra (tocilizumab)	W trakcie	-

Na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 r [4], obecnie tocilizumab jest refundowany jedynie w ramach programu lekowego B.33: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.

Tabela 9. Stan finansowania tocilizumabu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 23 października 2017 r [4]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Tocilizumab	RoActemra, koncentrat do sporządzania oztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990678259	1106.0, Tocilizumab	1474,20	bezpłatny	0
	RoActemra, koncentrat do sporządzania oztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990678266		2948,40	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
	RoActemra, koncentrat do sporządzania oztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990678273		589,68	bezpłatny	0
	RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/ml	4 amp.-strz.	5902768001075		4127,76	bezpłatny	0

3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

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

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnej

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim [1].

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3].

Aktualnie na wykazie leków zarejestrowanych w Polsce na stronie Ministerstwa Zdrowia (BIL) [69] widnieją następujące preparaty zawierające rekomendowane w ramach wytycznych substancje czynne stosowane w leczeniu GCA:

- **prednizon** (preparat: Encorton®) – zarejestrowany w innych niż GCA wskazaniach;
- **prednizolon** (preparat: Encortolon®) – zarejestrowany w innych niż GCA wskazaniach;
- **metryloprednizolon** (preparat: Medrol®, Solu-Medrol® Depo-Medrol®) – Medrol – doustne podanie – niewskazane przez wytyczne, Solu-Medrol i Depo-Medrol i.v. ale zarejestrowane w innych niż GCA wskazaniach – jedynie jako leczenie inicjujące w szczególnej grupie pacjentów.

Analizując **wskazania rejestracyjne** wszystkich dopuszczonych do obrotu preparatów zawierających substancje czynne rekomendowane w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic należy zauważyć, iż wszystkie preparaty, poza Medrol®, nie mają wskazania w leczeniu GCA. Preparat Medrol, który ma wskazanie w GCA jest w postaci tabletek, a zgodnie z wytycznymi jedynie metyloprednizolon w podaniu dożylnym może być stosowany przez 3 – 5 dni u pacjentów z zaburzeniami ocznymi z GCA przed terapią prednizonem, jako terapia inicjująca. W polskiej praktyce klinicznej, w niektórych przypadkach leczenie GKS łączy się z metotreksatem (cytostatyk), jednak zgodnie z wytycznymi klinicznymi takie połączenie nie jest rekomendowane dla wszystkich pacjentów, lecz może być rozważone jedynie u niektórych pacjentów, szczególnie narażonych na powikłania sterydoterapii. W Polsce poza Methotrexat-Ebewe, pozostałe leki zawierające substancje czynną metotreksat takie jak: Ebetrexat, Metex, Metex PEN, Methofill, Metotab, Namaxir i Trexon, są refundowane ale jedynie off-label.

Docelowa populacja obejmuje dorosłych pacjentów (w wieku 50 lat i więcej) z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA). Obecnie w Polsce dla pacjentów z GCA, zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 23 października 2017 roku [4], **refundowane są prednizon i metyloprednizolon**, ale jak wskazano powyżej „off-label”. Prednizolon nie jest refundowany w GCA nawet pozarejestracyjnie.

Zgodnie z wszystkimi **wytycznymi** [41, 43, 47] rekomendowanym standardem leczenia pacjentów z GCA są doustne glikokortykosteroidy. W związku z tym **refundowany pozarejestracyjnie prednizon jest uznany za jedyny adekwatny komparator dla ocenianej interwencji**.

Dawkowanie prednizonu u chorych z GCA może być różne i jest dobierane indywidualnie. W oparciu o wytyczne postępowania klinicznego, a także polską praktykę kliniczną za odpowiednie dawkowanie komparatora uznano: dawkę początkową od 20 – 60 mg/d, a następnie redukcja dawki w schemacie zgodnym z wytycznymi i praktyką kliniczną aż do odstawienia GKS (52 tygodniowy okres redukcji dawki).

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego, stan refundacji technologii opcjonalnych w Polsce i aktualną praktykę kliniczną, właściwymi komparatorami dla leku RoActemra® podawanego w postaci podskórnej (s.c.) początkowo w skojarzeniu z glikokortykosteroidami w malejących dawkach, a następnie w monoterapii, są glikokortykosteroidy (prednizon) w populacji pacjentów dorosłych z GCA. Wybór komparatora został poparty wypowiedziami ekspertów medycznych w dziedzinie reumatologii. Charakterystyki wybranych GKS jako komparatorów zostały zestawione w Załączniku 8.2..

4.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3] należy przedstawić aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce. Leczenie GKS olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) w Polsce jest finansowane (prednizon), patrz tabela poniżej.

Tabela 11. Dostępne opcje refundowane i zarejestrowane w GCA oraz wskazywane przez wytyczne [4]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	82,5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	1,18	We wszystkich zarej. wskaz.na dzień wydania decyzji oraz pozarejestryjnie: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r. ż.; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego); obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne- w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt	8,32
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312		11,84			11,70
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411		23,68			8,54
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192		29,60			5,33
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185		5,92			9,37

Szczegółowe informacje odnośnie poziomu finansowania wszystkich potencjalnych opcji alternatywnych zostały przedstawione w Załączniku 8.3 na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 23 października 2017 roku [4].

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W badaniach fazy III dotyczących GCA jako ważne punkty końcowe w ramach skuteczności oceniano odsetki pacjentów z utrzymującą się remisją ogółem i po odstawieniu GKS, czy uzyskanie całkowitej remisji, całkowitą skumulowaną dawkę prednizonu, czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia, przeżycie wolne od nawrotu, jakość życia (oceniana na podstawie kwestionariuszy SF-36 oraz PGA VAS) oraz przeciwciała przeciw TCZ, terapia ratunkowa (GKS), a w ramach bezpieczeństwa przerwanie leczenia/badania, zgony, zdarzenia niepożądane i ciężkie AEs oraz parametry życiowe i laboratoryjne [70, 71].

U 60 – 86% pacjentów raportuje się zdarzenia niepożądane w czasie terapii GKS, a najczęstszymi komplikacjami są **osteoporoza**, przy ryzyku względnym występowania złamania wynoszącym od 1,6 do 1,75 w zależności od jego lokalizacji (pacjenci otrzymujący GKS w dawce $\geq 7,5$ mg/d u których przewiduje się leczenie na okres dłuższy niż 3 miesiące lub na co najmniej 3 miesiące) oraz **infekcje i komplikacje metaboliczne** (cukrzyca wzrost masy ciała), których względne ryzyko zwiększa się przy dziennej dawce GKS > 10 mg podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia pacjentów z GCA. Parametry takie jak wiek, czas trwania leczenia i skumulowana dawka GKS są związane ze zwiększonym ryzykiem występowania jatrogennych zdarzeń niepożądanych. W związku z powyższym największym obecnie celem terapeutycznym u pacjentów z GCA jest redukcja dawek GKS bez wystąpienia nawrotu/zaostrzenia choroby [50].

W obliczu braku międzynarodowych standardów dotyczących oceny aktywności GCA czy choroby Takayasu w badaniach klinicznych różnie definiuje się aktywność choroby czy odpowiedź na leczenie. Na podstawie danych z badań klinicznych, serii przypadków, badań biomarkerów i przeglądów systematycznych dotyczących populacji z zapaleniem tętnic dużych (LVV) eksperci kliniczni sformułowali kilka głównych grup ocenianych punktów końcowych:

- punkty końcowe związane z GCA;
- wyniki badań laboratoryjnych;
- punkty końcowe związane z terapią GKS [72].

Zwykle ocenianymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniach z GCA są wskaźnik nawrotów choroby, czas do wystąpienia nawrotu czy efekt odstawienia GKS dla leczenia dodatkowego, ale szczegółowe podsumowanie mierzalnych punktów końcowych w badaniach w populacji GCA przedstawia tabela poniżej [72].

Tabela 12. Podsumowanie punktów końcowych ocenianych i raportowanych w różnych typach badań z GCA [72]

Grupa punktów końcowych	Punkt końcowy	Badania kliniczne, N=9; n (%)	Serie przypadków lub metaanalizy, N=11; n (%)	Badania biomarkerów, N=6; n (%)	Łącznie badania, N=26; n (%)
Punkty końcowe związane z GCA	Skala aktywności GCA	1 (11)	0 (0)	2 (33)	3 (12)
	Komplikacje GCA	5 (56)	8 (73)	2 (33)	15 (58)
	Zaostrzenie (flare)	2 (22)	2 (18)	3 (50)	7 (27)
	Remisja	3 (33)	4 (36)	0 (0)	7 (27)
	Nawrót (relapse)	5 (56)	6 (55)	3 (50)	14 (54)
	Objawy i/lub badanie fizyczne	9 (100)	8 (73)	6 (100)	23 (89)
	Inne związane z GCA*	2 (22)	2 (18)	0 (0)	4 (15)
Punkty końcowe z badań laboratoryjnych	ESR (OB)	9 (100)	5 (46)	5 (83)	19 (73)
	CRP	6 (67)	2 (18)	5 (83)	13 (50)
	Całkowita morfologia krwi	7 (78)	3 (27)	2 (33)	12 (46)
Punkty końcowe związane z terapią GKS	Czas trwania leczenia GKS	2 (22)	3 (27)	0 (0)	5 (19)
	Skumulowana dawka GKS	7 (78)	5 (46)	0 (0)	12 (46)
	Odsetek stosujących GKS na końcu badania	2 (22)	0 (0)	1 (17)	3 (12)
	Dawka GKS na końcu badania	3 (33)	0 (0)	0 (0)	3 (12)
	AEs związane z GKS	6 (67)	5 (46)	0 (0)	11 (42)
	Inne p.k. związane z GKS**	5 (56)	3 (27)	1 (17)	9 (35)
Inne punkty końcowe	Zgony	1 (11)	1 (9)	0 (0)	2 (8)
	AEs związane z leczeniem (innym niż GKS)	5 (56)	2 (18)	NA	5 (19)
	Obrazowanie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Ocena raportowana przez pacjenta	1 (11)	0 (0)	1 (17)	2 (8)

*recurrence, zaostrzenie (exacerbation), wyleczenie, czas do pierwszego nawrotu choroby

**Czas do zastosowania określonej dawki GKS, Oporność na GKS, niepowodzenie terapii GKS, dawka podtrzymująca GKS,

Podsumowując wszystkie powyższe dane, w ramach oceny efektywności klinicznej uwzględnione zostaną następujące punkty końcowe:

- trwała remisja lub remisja całkowita;
- nawrót/zaostrzenie choroby (odsetki pacjentów);
- czas do wystąpienia pierwszego po remisji nawrotu/zaostrzenia choroby;

- skumulowana dawka prednizonu;
- przeżycie wolne od nawrotu/zaostżenia;
- terapia ratunkowa (GKS);
- ocena jakości życia (SF-36; PGA VAS);
- przeciwciała przeciw TCZ;
- parametry laboratoryjne (OB, CRP);
- bezpieczeństwo (przerwanie leczenia/badania, AEs, ciężkie AEs, zgony, nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych).

6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*).

Biorąc pod uwagę trudność przeprowadzenia badań wysokiej wiarygodności (duża próba, długi okres obserwacji) w populacji dotkniętej chorobą rzadką tj. olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, oraz niedawno zarejestrowaną w GCA terapią biologiczną (TCZ) postanowiono w ramach dodatkowej analizy efektywności praktycznej włączyć badania, w których oceniano tocilizumab podawany także dożylnie (8 mg/kg/miesiąc) w analizowanym wskazaniu (GCA) – badania obserwacyjne przeprowadzone w długim follow-up (serie przypadków).

Ponadto analiza zostanie uzupełniona o opublikowane przeglądy systematyczne, nawet jeśli kryteria włączenia dla populacji i ocenianej interwencji byłyby szersze niż te sprecyzowane w PICOS.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego RoActemra®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, i inne źródła danych zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa.

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICOS

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICOS na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego RoActemra®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	<p>Dorośli pacjenci (≥50 r.ż.) z aktywną postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic :</p> <p>Aktywna postać GCA definiowana jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> obecność objawów klinicznych (czaszkowych lub PMR) oraz ESR ≥30 mm/h lub CRP ≥1 mg/dl, oraz/lub pozytywny wynik przeprowadzonej biopsji tętnicy skroniowej (TAB) w okresie ostatnich 6 tygodni.
Interwencja	<p>Produkt leczniczy RoActemra®(162 mg) roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce (0,9 ml) podawany podskórnie w dawce 162 mg raz w tygodniu początkowo w terapii skojarzonej z glikokortykosteroidami (prednizon) podawanymi doustnie w malejących dawkach, a po zakończeniu leczenia glikokortykosteroidami - w monoterapii</p>
Komparatory	<p><u>Glikokortykosteroidy:</u> Prednizon podawany doustnie początkowo w dawce 20 – 60 mg/d, a następnie w dawce zmniejszanej zgodnie ze schematem stosowanym w praktyce klinicznej</p>
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> trwała remisja (lub remisja całkowita); nawrót/zaostrenie choroby; czas do wystąpienia pierwszego po remisji nawrotu/zaostrenia; skumulowana dawka prednizonu; przeżycie wolne od nawrotu/zaostrenia; terapia ratunkowa GKS; ocena jakości życia; przeciwciała przeciw TCZ; parametry laboratoryjne (ESR, CRP); bezpieczeństwo (przerwanie leczenia/badania, AEs, ciężkie AEs, zgony, nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych)
Typ badań	<p>Do analizy zostaną włączone badania analizujące efektywność eksperymentalną ocenianej interwencji na podstawie badań randomizowanych RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> publikacje dostępne w pełnej wersji tekstowej; publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim; <p>oraz analizujące efektywność praktyczną ocenianej technologii na podstawie innych badań niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).</p>

8. ZAŁĄCZNIKI

8.1. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów

Poniżej w tabeli przedstawiono skalę oceny rekomendacji stosowaną w wytycznych EULAR.

Tabela 14. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych EULAR 2017 [41, 42].

Poziom dowodów	Dowody naukowe
1A	Na podstawie metaanaliz z badań RCT
1B	Na podstawie co najmniej 1 RCT
2A	Na podstawie co najmniej 1 badania kontrolowanego bez randomizacji
2B	Na podstawie co najmniej 1 badania pseudo-eksperymentalnego
3	Na podstawie badań opisowych, badań porównawczych, korelacyjnych, typu case-control
4	Na podstawie raportów komitetów ekspertów i/lub doświadczenia klinicznego odpowiednich władz
Siła rekomendacji	
A	W oparciu o poziom dowodów 1
B	W oparciu o poziom dowodów 2 lub ekstrapolowane rekomendacje z poziomu dowodów 1
C	W oparciu o poziom dowodów 3 lub ekstrapolowane rekomendacje z poziomu dowodów 1 lub 2
D	W oparciu o poziom dowodów 4 lub ekstrapolowane rekomendacje z poziomu dowodów 2 lub 3

Wytyczne francuskie GEFA zostały sformułowane w oparciu o konsensus pomiędzy uczestnikami panelu, którzy oceniali każde zagadnienie wytycznych w 5-punktowej skali Likerta, w zakresie od „Strongly agree” do „strongly disagree” oraz z odpowiedzią neutralną „neutral” pośrodku skali. Rekomendacja była akceptowana przy minimalnym progu konsensusu wynoszącym 80% odpowiedzi „Strongly agree” lub „agree”. Poziom zgodności każdej rekomendacji wyrażano też jako medianę z zakresem IQ obliczaną przez ważenie każdego poziomu odpowiedzi przez wartości od 5 („strongly agree”) do 1 („strongly disagree”). Wyższa mediana świadczyła o wyższym poziomie zgodności pomiędzy głosującymi.

8.2. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych

Poniżej zaprezentowano szczegółową charakterystykę glikokortykosteroidu – prednizonu, stanowiącego wybraną interwencję alternatywną stosowaną powszechnie w praktyce klinicznej.

8.2.1. Prednizon [73]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę prednizonu na podstawie ChPL Encorton®.

Tabela 15 Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej (prednizon) [73]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Prednizon/Encorton/1mg; 5 mg; 10 mg; 20 mg, tabletki
Grupa ATC	H02 AB 07 – glikokortykosteroidy

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Prednizon/Encorton/1mg; 5 mg; 10 mg; 20 mg, tabletki
Mechanizm działania	<p>Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonka naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy. Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może zapobiegać lub hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może także hamować przenikanie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin. Wpływ na równowagę wodno-elektrolitową Prednizolon poprzez działanie na cewkę dalszą nasila wchłanianie zwrotne sodu, wydalanie potasu i jonów wodorowych oraz retencję wody. Wpływ na transport kationów w innych komórkach wydzielniczych jest podobny. W mniejszym stopniu wpływa na wydalanie wody i elektrolitów przez jelito grube i gruczoły potowe i ślinowe. W przypadku prednizonu działanie to nie jest podstawą do określenia wskazań. Inne działania Prednizolon hamuje oś podwzgórze - przysadka w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego, tj. hamuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania kortykosteroidów i androgenów w korze nadnerczy. Rozwój niewydolności kory nadnerczy i czas powrotu jej funkcji zależy przede wszystkim od okresu leczenia i w mniejszym stopniu od dawki, pory i częstości podawania leku, jak również od okresu półtrwania preparatu. Niewydolność nadnerczy może wystąpić w ciągu około 5 do 7 dni w czasie doustnego stosowania równoważnika 20-30 mg prednizonu, po podaniu mniejszych dawek około 30 dni. W przypadku odstawienia leku po krótkotrwałym (do 5 dni) leczeniu dużymi dawkami powrót czynności nadnerczy może nastąpić po około 1 tygodniu. Po długotrwałym stosowaniu dużych dawek czynność nadnerczy może powrócić po około 1 roku, a u niektórych pacjentów nigdy. Prednizolon nasila katabolizm białek i indukuje enzymy biorące udział w metabolizmie aminokwasów. Hamuje syntezę i powoduje nasilenie degradacji białek w tkance limfoidalnej, łącznej, mięśniowej i skórze. Po długotrwałym stosowaniu może dojść do zaniku tych tkanek. Prednizolon zwiększa dostępność glukozy, poprzez indukcję enzymów glukoneogenezy w wątrobie, pobudzenie katabolizmu białek (co zwiększa ilość aminokwasów dla glukoneogenezy) i zmniejszenie zużycia glukozy w tkankach obwodowych. Prowadzi to do zwiększonego gromadzenia glikogenu w wątrobie, zwiększenia stężenia glukozy we krwi i zwiększenia oporności na insulinę. Prednizolon nasila lipolizę i uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, co zwiększa stężenie kwasów tłuszczowych w osoczu. Po długotrwałym leczeniu może dojść do nieprawidłowego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Prednizolon zaburza tworzenie kości i nasila ich resorpcję. Zmniejsza stężenie wapnia w osoczu co prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc i jednoczesnej stymulacji osteoklastów i zahamowania osteoblastów. Te działania wraz ze zmniejszeniem ilości białkowych składników wtórnie do katabolizmu białek, mogą prowadzić do zahamowania wzrostu kości u dzieci i młodzieży oraz rozwoju osteoporozy w każdym wieku. Prednizolon nasila działanie endo- i egzogennych aminokatecholowych.</p>
Wskazania	<p>Choroby układu endokrynnego: niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne pochodne mogą być stosowane z mineralokortykoidami); wrodzona hiperplazja</p>

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Prednizon/Encorton/1mg; 5 mg; 10 mg; 20 mg, tabletki
Dawkowanie i sposób podania	<p>nadnerczy; hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową; zapalenie tarczycy (nieropne).</p> <p>Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia: kontaktowe zapalenie skóry; atopowe zapalenie skóry; choroba posurowicza; reakcje nadwrażliwości na leki; całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa.</p> <p>Kolagenozy (glikokortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące): ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego; zapalenie skórno-mięśniowe (u dzieci glikokortykosteroidy mogą być lekiem z wyboru); toczeń rumieniowaty układowy.</p> <p>Choroby skóry i błon śluzowych: złuszczone zapalenie skóry; opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry; ciężkie łojotokowe zapalenie skóry; ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona); ziarniniak grzybiasty; pęcherzyca; 2 ciężka łuszczyca.</p> <p>Choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane): wrzodziejące zapalenie okrężnicy; choroba Leśniowskiego-Crohna.</p> <p>Choroby układu krwiotwórczego: niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna); niedokrwistość aplastyczna wrodzona; niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwokrwinkowego; małopłytkowość wtórna u dorosłych; idiopatyczna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych.</p> <p>Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym): białaczka i chłoniaki u dorosłych; ostra białaczka u dzieci. zespół nerczycowy; glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym.</p> <p>Choroby neurologiczne: stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia. Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne): zapalenie tęczówki; zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego; zapalenie naczyńki i siatkówki; rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka; zapalenie nerwu wzrokowego; współczulne zapalenie naczyńki; zapalenie przedniego odcinka oka; alergiczne zapalenie spojówek; zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym); alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki.</p> <p>Choroby układu oddechowego: beryloza; zespół Löfflera; zachyłkowe zapalenie płuc; objawowa sarkoidoza; piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym); astma oskrzelowa.</p> <p>Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia): zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; łuszczycowe zapalenie stawów; reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia). Inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego: ostre i podostre zapalenie kaletki; ostre dnawe zapalenie stawów; ostre, nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna; pourazowe zapalenie kości i stawów; zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów; zapalenie nadkłykcia. Inne: gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwgruźliczym); włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego.</p> <p>Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie, w przypadku krótkiego okresu leczenia – o 2 do 5 mg co 2-7 dni. Prednizon podawany w dawce do 40 mg na dobę przez okres krótszy niż 7 dni można odstawić bez ryzyka zahamowania osi przysadka - nadnercza. W celu zmniejszenia ryzyka zahamowania osi podwzgórze - przysadka - nadnercza zaleca się podawanie leku raz na dobę, w godzinach rannych, ponieważ rano jest największe wydzielanie endogennych kortykosteroidów. Jednakże, w niektórych przypadkach może być konieczne częstsze podawanie prednizonu. Przeciętnie stosowane dawki: Dorośli i</p>

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Prednizon/Encorton/1mg; 5 mg; 10 mg; 20 mg, tabletki
Przeciwwskazania	<p>młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.</p> <p>Sposób podawania: Lek należy przyjmować w trakcie posiłku. Tabletki nie należy dzielić.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną prednizon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • Układowe zakażenia grzybicze.

8.3. Stan finansowania alternatywnych technologii medycznych w ramach leczenia GCA w Polsce

Poniżej zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 r [4].

Tabela 16. Refundowane preparaty GKS wskazane w GCA [4].

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	1,18	We wszystkich zarej. wskaz. na dzień wydania decyzji oraz pozarejestracyjnie: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r. ż.; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillain-Barrego); obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt	8,32	
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312		11,84			11,70	
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411		23,68				8,54
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192		29,60				5,33
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185		5,92				9,37

8.4. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych - przeszukane źródła

Szczegółowe omówienie rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania znajduje się w rozdziale 3.2

Tabela 17. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych dla tocilizumabu w leczeniu GCA [data wyszukiwania: 14.11.2017r.]

Organizacja
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMIT)
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)
Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (AVALIA-T)
Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
Canadian Drug Expert Committee (CDEC)
Haute Autorité de Santé (HAS)
Instituto de Salud Carlos III
Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI)
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
National Institute for Health and Research (NIHR)
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. 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.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz.1536 i 1579).
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra® (tocilizumab), 162 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.
6. Projekt programu lekowego: „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic”.
7. Szczeklik 2015. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013. s. 453-454.
8. https://pl.wikipedia.org/wiki/Olbrzymiokom%C3%B3rkowe_zapalenie_t%C4%99tnic
9. Milchert M. Postępowanie w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic i polimialgii reumatycznej. Wykłady z reumatologii 2017. Przegląd reumatologiczny; https://www.przegladreumatologiczny.pl/postpowaniew_w_olbrzymiokomrkowym_zapaleniu_ttnic_i_polimialgii_reumatycznej
10. Matteson EL, Polumualgia rheumatica and giant cell arteritis: past, present and future. Rheumatology 2014; 53 (suppl 2); i1.
11. Portal American College of Rheumatology (ACR); <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Giant-Cell-Arteritis>
12. Cid MC. Pathogenesis of giant cell arteritis. Rheumatology 2014; 53 (suppl 2); i2-i3.
13. Orphanet, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=397
14. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 1990;33:1122–8.
15. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Arthritis Rheum 2012;64:943–54.
16. Samson M, Corbera-Bellalta M, Audia S, Planas-Rigol E, Martin L, Cid MC, Bonnotte B. Recent advances in our understanding of giant cel arteritis pathogenesis. Autoimmunity Reviews 2017; 16:833-844
17. O'Neill L, Rooney P, Molloy D, Connolly M, McCormick J, McCarthy G, et al. Regulation of inflammation and angiogenesis in giant cell arteritis by acute-phase serum amyloid A. Arthritis Rheumatol 2015;67:2447–56.
18. Roberts J, Clifford A: Update on the management of giant cell arteritis. Ther Adv Chronic Dis 2017, 8: 69-79.
19. Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic – badanie jakościowe, [redacted] lipiec 2017.
20. Ness T, Bley TA, Schmidt WA, Lamprecht P. The Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(21):376-86.
21. Belilos E, Maddox J, Kowalewski RM, Kowalewska J, Turi GK, Nochomovitz LE, Khan Y, Carsons SE. Temporal Small-Vessel Inflammation in Patients with Giant Cell Arteritis: Clinical Course and Preliminary Immunohistopathologic Characterization. J Rheumatol. 2011;38:331-338.
22. Lee YC, Padera RF, Noss EH, Fossil AH, Bienfang D, Liang MH, Docken WP. Clinical Course and Management of a Consecutive Series of Patients with “Healed Temporal Arteritis”. J Rheumatol. 2012;39:295-302.
23. Restuccia G, Cavazza A, Boiardi L et al. Small-Vessel Vasculitis Surrounding an Uninflamed Temporal Artery and Isolated Vasa Vasorum Vasculitis of the Temporal Artery. Arthritis Rheum. 2012;64:549-556

24. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM. Th17 and Th1 T-Cell Responses in Giant Cell Arteritis. *Circulation*. 2010;121:906-915.
25. Hachulla E, Boivin V, Pasturel-Michon U, Fauchais A-L, Bouroz-Joly J, Perez-Cousin M, Hatron P-Y, Devulder B. Prognostic factors and long term evolution in a cohort of 133 patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:171-176.
26. Andersson R, Malmvall B-E, Bengtsson B-A. Long-term corticosteroid treatment in giant cell arteritis. *Acta Med Scand* 1986; 220: 465-469.
27. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, Vargas E, Benares A, Fernandez-Gutierrez B. Combined treatment of giant cell arteritis with methotrexate and prednisone. *Ann Intern Med*. 2001;134:106-114.
28. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Adjuvant Methotrexate Treatment for Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1309-1318.
29. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE et al. Infliximab for Maintenance of Glucocorticosteroid-Induced Remission of Giant Cell Arteritis. *Ann Intern Med*. 2007;146:621-630.
30. Watts RA. Epidemiology of Giant Cell Arteritis: A critical review. *Rheumatology* 2014; 53 (suppl 2); i1-i2.
31. Mohammad A, Nilsson J-A, Jacobsson LTH, Merkel PA, Turesson C. Incidence and mortality rates of biopsy-proven giant cell arteritis in southern Sweden. *Annals of Rheumatic diseases* 2015; 74: 993-997.
32. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Amundsen L et al. The incidence and mortality rates of giant cell arteritis in southern Norway are lower than previously reported. *ACR/ARHP 2014 Annual meeting*.
33. Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, Gross WL. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Dec;39(12):1396-402
34. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 May;53(5):882-9.
35. Romero-Gómez C, Aguilar-García JA, García-de-Lucas MD, Cotos-Canca R, Olalla-Sierra J, García-Alegría JJ, Hernández-Rodríguez J. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar-Apr;33(2 Suppl 89):S-11-8.
36. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Nakayama T, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H. Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: the first government-supported nationwide survey. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug 15;49(4):594-8.
37. ██████████ RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków 2017.
38. NIHR Horizon Scanning Centre. Tocilizumab (RoActemra) for Giant Cell Arteritis – first and second line., NHS January 2014.
39. Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: a review of classification, pathophysiology, geoepidemiology and treatment. *Autoimmune Rev*. 2012;11:A544-A554.
40. Zenone T, Puget M. Characteristics of cerebrovascular accidents at time of diagnosis in a series of 98 patients with giant cell arteritis. *Rheumatol Int*. 2013; 33:3017-3023.
41. Mukhtyar C, Guilevin L, Cid MC et al for the European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 318-323.
42. Yates M, Watts R, Bajema I et al. Validation of the EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis by disease content experts. *RMD Open* 2017; 3.
43. Dasgupta B, Borg FA, Hassan N et al. The British Society for Rheumatology (BSR) and British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) guidelines for the management of giant cell arteritis. *Guidelines and Audit Working Group. Rheumatology* 2010; 49: 1594-1597.
44. Dasgupta B on behalf of the Giant Cell Arteritis Guideline Development Group. Diagnosis and management of Giant cell arteritis. Concise guidance to good practice series. Royal College of Physicians, August 2010.
45. NHG guideline summary. Polymyalgia rheumatic and giant cell arteritis, Dutch College of General Practitioners, February 2010, M92 Appendix to H&W, 2010 53 (2): 88.

46. Bienvenu B, Ly KH, Lambert M et al. for the “Groupe d’etude francais des arterites des gros vaisseaux (GEFA)”, under the aegis of the “Filiere des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R)”. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *Rev Med Interne* (2016).
47. Francesco Muratore, Nicolò Pipitone & Carlo Salvarani. Standard and biological treatment in large vessel vasculitis: guidelines and current approaches, *Expert Review of Clinical Immunology* 2017, 13:4, 345-360.
48. Guideline for Management of Vasculitis Syndrome (JCS 2008). JCS Joint Working Group. *Circulation Journal* 2011; 75: 474-503.
49. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O’Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid Therapy in Giant Cell Arteritis: Duration and Adverse Outcomes. *Arthritis&Rheumatism* 2003; 49(5): 703-708.
50. Watelet B, Samson M, de BH, Bienvenu B: Treatment of giant-cell arteritis, a literature review. *Mod Rheumatol* 2017, 1-8.
51. Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ: Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2016, 28: 211-217.
52. Pflugfelder J: [Tocilizumab in giant cell arteritis]. *Z Rheumatol* 2017, 76: 87-88.
53. Jivraj I, Tamhankar M: The Treatment of Giant Cell Arteritis. *Curr Treat Options Neurol* 2017, 19: 2.
54. clinicaltrials.gov. A study of the safety and effectiveness of infliximab (Remicade) in patients with giant cell arteritis. 2017; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00076726?term=NCT00076726&rank=1>. Accessed 20 April, 2017.
55. Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Carreno L, et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(5):625-630.
56. Seror R, Baron G, Hachulla E, et al. Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis: results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2074-2081.
57. clinicaltrials.gov. HECTOR: Humira to spare steroids in giant cell arteritis. 2017; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00305539?term=NCT00305539&rank=1>. Accessed 20 April, 2017.
58. Steel L, Khan A, Dasgupta B: Giant Cell Arteritis: Beyond Corticosteroids. *Drugs Aging* 2015, 32: 591-599.
59. Ponte C, Rodrigues AF, O’Neill L, Luqmani RA: Giant cell arteritis: Current treatment and management. *World J Clin Cases* 2015, 3: 484-494.
60. Hellmich B: [Management of polymyalgia rheumatica and large vessel vasculitis]. *Internist (Berl)* 2016, 57: 1069-1078.
61. <http://www.aotm.gov.pl/>
62. <http://www.nice.org.uk>
63. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
64. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
65. <http://www.health.gov.au/>
66. <http://www.cadth.ca>
67. <http://www.has-sante.fr/>
68. <http://www.health.gov.on.ca/en/public/programs/drugs/>
69. <http://www.bil.aptek.pl> [data ostatniego dostępu: 04.10.2017]
70. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D et al.: Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017, 377: 317-328.
71. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V et al.: Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016, 387: 1921-1927.
72. Direskeneli H, Aydin SZ, Kermani TA et al. Development of outcome measures for large-vessel Vasculitis for use in clinical trials: opportunities, challenges, and research agenda. *J Rheumatol*. 2011; 38(7): 1471-1479
73. Charakterystyka produktu leczniczego Encorton® (prednizon, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, tabletki).

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne ACR z 1990 roku [14].....	14
Tabela 2. Rozpowszechnienie GCA w innych krajach na podstawie różnych źródeł	16
Tabela 3. Oszacowana liczebność populacji docelowej [37]	16
Tabela 4. Zalecenia EULAR z 2017 roku dotyczące olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic [41, 42]	22
Tabela 5. Podsumowanie rekomendacji EULAR, BSR z 2010 r i <i>Muratore 2017</i> dotyczących diagnostyki, leczenia i monitorowania GCA [41, 43, 47]	30
Tabela 6. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) [5].	32
Tabela 7. Zalecane postępowanie względem dawkowania TCZ u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych [5]	34
Tabela 8. Informacje odnośnie rekomendacji refundacyjnych produktu leczniczego RoActemra®	40
Tabela 9. Stan finansowania tocilizumabu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 23 października 2017 r [4]	40
Tabela 10. Informacje odnośnie poziomu finansowania produktu leczniczego RoActemra® w GCA w innych krajach [<i>data on file</i>]	41
Tabela 11. Dostępne opcje refundowane i zarejestrowane w GCA oraz wskazywane przez wytyczne [4]	43
Tabela 12. Podsumowanie punktów końcowych ocenianych i raportowanych w różnych typach badań z GCA [72]	46
Tabela 13. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS.....	49
Tabela 14. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych EULAR 2017 [41, 42].....	50
Tabela 15 Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej(prednizon) [73]	50
Tabela 16. Refundowane preparaty GKS wskazane w GCA [4].....	54
Tabela 17. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych dla tocilizumabu w leczeniu GCA [data wyszukiwania:14.11.2017r.]	55

11. SPIS ILUSTRACJI

Rysunek 1. Nieskuteczność terapii w GCA	20
Rysunek 2. Ścieżka postępowania w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (GCA) na podstawie RCP 2010 [44]	26
Rysunek 3. Algorytm leczenia GCA zaproponowany przez najnowsze wytyczne <i>Muratore 2017</i> [47].....	30